FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1966

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Micheline COMBOURIEU
née le 12 avril 1936 à Paris XIVè
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU RETENTISSEMENT DES TRAITEMENTS PROLONGES PAR LES CORTICOIDES SUR LA FONCTION HYPOPHYSO-SURRENALIENNE

Président : Mr. P. MOZZICONACCI, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Micheline COMBOURIEU

née le 12 avril 1936 à Paris XIVè

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU RETENTISSEMENT DES TRAITEMENTS PROLONGES PAR LES CORTICOIDES SUR LA FONCTION HYPOPHYSO-SURRENALIENNE

Président : Mr. P. MOZZICONACCI, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Famille,

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0021

A Monsieur le Professeur Pierre MOZZICONACCI

avec ma profonde gratitude pour son enseignement et l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur François GIRARD

qui m'a inspiré cette thèse, avec toute ma reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle il m'a guidée au cours de son élaboration.

A Monsieur le Docteur BINOUX

En remerciement de l'aide qu'il m'a apportée dans la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur FIDELE

Qui m'a très aimablement permis l'étude des malades de son service.

Qu'il en soit ici remercié.

A mes Maîtres d'Externat;

Monsieur le Docteur BLANCHON

Monsieur le Professeur KOURILSKY

Monsieur le Professeur MOULONGUET

Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur ROSSIER

Monsieur le Professeur VIGNALOU

A mes Maîtres d'Internat

Monsieur le Docteur BACH

Monsieur le Professeur GAULTIER

Monsieur le Docteur GERBEAUX

Monsieur le Professeur GROSSIORD

Monsieur le Docteur KAPLAN

Monsieur le Professeur MERKLEN

Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur ROSSIER

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années ont été rapportés des accidents d'insuffisance surrénale aiguë survenant à l'arrêt de traitements prolongés par les corticoïdes. Les travaux de FRASER, SALASSA, HAYES, LEWIS en citent plusieurs cas.

Dès 1937, INGLE (46) avait montré que l'administration d'extraits surrénaux au rat entraînait une atrophie du cortex surrénal.

On a tenté de diverses façons d'apprécier le retentissement hypophyso-surrénal entraîné par une corticothérapie prolongée :

- des études anatomo-pathologiques (BENNET, (5), COSTE (22), ont montré la survenue rapide d'une atrophie surrénalienne et une modification des cellules basophiles de l'antéhypophyse.

- des études biologiques comportant le taux d'élimination des stéroïdes urinaires, le dosage des 17 OH plasmatiques complété par des tests à l'ACTH exogène et plus récemment par des tests au Su 4885 à différents moments de la période post-thérapeutique ont donné des résultats parfois discordants. Si la majorité des auteurs constate un déficit de la fonction surrénalienne dans les premières semaines suivant l'arrêt du traitement, les avis diffèrent quant au degré d'atteinte de la fonction hypophysaire.

Celle-ci, dans la plupart des observations, n'est explorée que de façon indirecte et même dans les cas où la réactivité surrénalienne a été étudiée avant toute appréciation de la réponse hypophysaire, l'absence de

détermination du taux plasmatique d'ACTH représente un obstacle dans la connaissance de la part qui revient à l'inhibition hypophysaire dans le défaut de réponse hypophyso-surrénale.

Le but de ce travail est d'étudier sur un certain nombre d'enfants soumis à une corticothérapie d'égale durée (en moyenne 10 semaines) le retentissement de ce traitement sur l'axe hypophyso-surrénal; d'une part d'une façon statique, par la détermination des taux de Cortisol et d'ACTH plasmatiques à des temps successifs après l'arrêt de la thérapeutique, d'autre part, de façon dynamique :

- par des tests à l'ACTH
- et par des tests à la Métopirone. Au cours de certains d'entre eux nous nous sommes efforcés d'apprécier les variations de la teneur du plasma en ACTH afin de déterminer la qualité de la réactivité hypophysaire.

oOo

MATERIEL ET METHODES

- SUJETS -

Nous avons étudié 1 adulte de 42 ans, de sexe masculin et 43 enfants (21 garçons et 22 filles) dont l'âge est compris entre 2 ans 3 mois et 14 ans 1/2 (moyenne d'âge des enfants : 8 ans 3 mois).

Ces sujets ont été soumis à la corticothérapie pour des affections diverses : maladie de Bouillaud (26 cas), hépatite (3), néphrose lipoïdique (4) pneumopathies avec troubles de ventilation (2), purpura thrombopénique idiopathique (2), Osler (2), chorée (1), polyarthrite chronique (1), leucose (1), paralysie faciale (1), faux Addison (1) (cf. détail dans le tableau n° 1).

- NATURE DES CORTICOIDES EMPLOYES -

Le plus souvent on a utilisé la Prednisone (Cortancyl) ou la Prednisolone (Hydrocortancyl), dans quelques cas la cortisone.

Les posologies ont été converties en doses équivalentes de prednisone.

- DUREE DU TRAITEMENT ET MODE D'ADMINISTRATION -

41 sujets ont été soumis à une corticothérapie continue :

- 2 d'entre eux ont reçu un traitement prolongé, 7 à 8 ans (cas 40 et 3)
- pour les autres la durée du traitement s'étale de 22 jours à 172 jours (soit de 3 semaines à 6 mois avec une moyenne de 62 jours) ,
- dans trois cas l'administration des corticoïdes a été discontinue :

. cas 42 : enfant recevant depuis 2 ans 6 mois 20 mg de Cortancyl 4 jours consécutifs par semaine,

. cas 44 : enfant soumis pendant 4 ans 4 mois à un traitement alternativement continu et discontinu :

- puis arrêt de tout traitement pendant 2 mois,
- reprise d'un traitement corticoïde pendant 13 jours,
- arrêt 10 jours,
- enfin reprise d'un traitement discontinu à raison de 4/7 pendant 56 jours.

Ces deux cas feront l'objet d'une étude particulière.

- le 3ème cas (cas 23), a été étudié dans le groupe des corticothérapies continues, la discontinuité n'étant entreprise que depuis deux semaines lors de nos études alors que l'enfant venait d'être soumis à 22 semaines de traitement continu.

- LA POSOLOGIE -

Exprimée en mg/kg/jour, la dose totale reçue varie de 0,68 à 2,58 avec une moyenne de 1,23 chez les enfants.

Le seul adulte de notre étude a reçu une dose nettement moindre : 0,14 mg/kg/jour.

Exprimée en mg/kg, la dose totale est comprise entre 18 mg et 124.000

Chez un certain nombre de sujets, seuls ont été déterminés les taux plasmatiques du Cortisol et de l'ACTH à un moment donné de la période post-thérapeutique.

Dans la mesure du possible, nous avons fait des prélèvements successifs chez les mêmes malades afin d'étudier l'évolution dans le temps de ces valeurs.

Nous nous sommes surtout attachés à étudier la période des trois premières semaines suivant l'arrêt du traitement.

Enfin, en matière de tests dynamiques, quand il nous était impossible - pour des raisons techniques - de pratiquer les tests à l'ACTH et à la Métopirone, nous avons donné le choix au test au Su 4885.

Le nombre et la nature des explorations pratiquées chez chaque sujet figure sur le tableau n° 1.

oOo

TABLEAU 1

Cas	NOMS	Sexe	Age	Maladie	Durée du Tt corticoïde (jours)	Nature du traitement	Dose totale en mg/kg	Dose en mg/K/j	Nbre d'études Cortisol	Nbre d'études à ACTH	Nbre de tests à ACTH	Nbre de tests à Métopir.
1	LEP..	F	7 1/2	Osler	22	Cortancyl	22	1	4	2	1	
2	STA..	M	10	Néphrose lip.	69	Cortancyl	108	1,56	2	2		
3	LAD..	F	11 1/2	R.A.A.	# 2900	Hydro cortisone triamcinolone	# 1240.000	# 2,5	5	4	2	1
4	MAH..	F	9 10/12	R.A.A.	76	Cortancyl hydrocortisone	93,4	1,22	3	1		
5	SOW..	M	8	R.A.A.	68	Cortancyl	67	0,98	3	2		
6	ROS..	M	6	Suspicion d'Osler	22	Cortancyl	15	0,68	1	3	1	
7	GIR..	F	10 1/2	Hépatite	29	Cortancyl	26	0,9	1			
8	BAL..	M	12 1/2	R.A.A.	40	Cortancyl	58	1,45	1	1		
9	CAB..	M	6 1/2	R.A.A.	44	Cortancyl	47,5	1,08	4	1	1	
10	LAV..	M	5	R.A.A.	73	Cortancyl	85	1,16	1			
11	BOU..	M	6 9/12	R.A.A.	73	Cortancyl Hydrocortisone	110	1,5	1			
12	BUE..	F	6 1/2	R.A.A	94	Cortisone Hydrocortisone	141	1,5	1			
13	CAZ..	M	7	R.A.A.	60	Cortancyl	67,7	1,13	1			
14	HEN..	F	13	R.A.A.	66	Cortancyl	57,4	0,84	1	1		
15	BRA..	F	3 5/12	Primo-infection	100	Cortancyl	143	1,43	3	3	1	1
16	DJO..	M	12	R.A.A.	52	Cortancyl	43,4	0,83	3			3
17	BEN..	M	3	Purpura	70	Solupred	138	1,98	1			1

TABLEAU 1 (suite)

Cas	NOMS	Sexe	Age	Maladie	Durée du Tt cortic.(j.)	Nature du Traitem.	Dose totale en mg/k	Dose en mg/kg/j	Nb d'et. Cortisol	Nb.d'ét. ACTH	Nb tests AGTH	Nb tests Métopir.
18	BE..	F	5	R.A.A.	79	Cortancyl	77,8	0,98	1			1
19	BOU..	M	5 1/2	R.A.A.	36	Cortancyl	67,9	1,88	4	4	1	1
20	GEN..	F	14 1/2	Chorée	78	Cortancyl	66,8	0,85	1,			
21	BER .	M	4	Pneumopathie	21	Cortancyl	21,57	1,03	1			
22	MAR..	M	2 1/2	Néphrose lip.	56	Cortancyl	127,27	2,27	1			
23	ART..	F	6	Mal de Still	172	Cortancyl	143,4	0,83	2	1	1	1
24	JAY..	M	6 1/2	R.A.A.	57	Cortancyl	79,7	1,4	3		1	1
25	MOU..	M.	7 1/2	R.A.A.	68	Cortancyl	89,8	1,32	2		1	
26	CHA..	M	6 1/2	R.A.A.	60	Cortancyl	88,3	1,47	3			2
27	TYR..	F	3 1/2	Leucose	79	Cortancyl	198,5	2,58	2			2
28	BRO..	F	10 1/2	R.A.A.	72	Cortancyl Hydrocortisone	57,1	0,79	1	1		
29	BEN..	M	12 1/2	Hépatite	45	Cortancyl	40,-	0,88	1			1
30	HAM..	M	2 3/12	Paralysie faciale	42	Cortancyl	50	1,2	1			1
31	CYB..	F	8	Hépatite	26	Cortancyl	22	0,84	3	3	1	2
32	JOU..	M	11 9/12	R.A.A.	52	Cortancyl	72,8	1,4	2			
33	HAM..	F	12 1/2	R.A.A.	71	Cortancyl	74	1,04	1			
34	EPI..	F	11 1/2	R.A.A.	90	Cortancyl	69	0,76	1			
35	BOU..	F	12	R.A.A.	83	Cortancyl	79,5	0,95	2	2		
36	THO..	F	12	R.A.A.	59	Cortancyl	41,8	0,7		1		
37	CHA..	F	4	Purp..thromb.id	64	Cortancyl	67	1	1	1		
38	BER..	M	9	R.A.A.	50	Cortancyl	non connu		1	1		
39	DEF..	M	9 1/2	R.A.A.	56	Cortancyl	77,5	1,38	2		1	
40	HAM..	M	42	Faux addison	7 ans	Hydrocortisone	#365	0,14	1	1		1
41	DUF..	E . . 2	8.9/12	R.A.A.	54	Cortancyl	65	1,2	1			1

Cas	NOMS	Sexe	Age	Maladie	Durée du Tt cortic.(J;)	Nature du Traitem;	Dose totale en mg/kg	Dose en mg/kg/j	Nb d'et. Cortisol	Nb d'et. ACTH	Nb tests ACTH	Nb tests Métopir.
42	VIL..	F	4 1/2	Néphrose	2 ans 1/2	Cortancyl	510	1	3	2		
43	ROS..	F	12	R.A.A.	78	Cortancyl plus ACTH	85,2	1,09	5			
44	LAG..	F	12 1/1	Néphrose	4 ans 1/2 Continu et Discontinu	Cortancyl	- 1300	1,06	5	1	?	

T A B L E A U 1 (suite) - Cas particuliers

METHODES

I - PRELEVEMENTS SANGUINS

- tous les prélèvements sanguins ont été faits le matin avant 10 heures.

- le sang collecté dans des seringues héparinées est versé dans des tubes à centrifuger baignant dans la glace. La centrifugation est faite aussitôt à froid. Le plasma est ensuite congelé à - 20°.

- METHODES DE DOSAGE

1 - Le Cortisol plasmatique:

Il est dosé par fluorescence en milieu sulfurique suivant la technique de DE MOOR et col. (28). Mais ce sont tous les Δ4 - 3 cétos - 11 hydroxycorticoïdes qui sont dosés par cette méthode c'est-à-dire outre le Cortisol la corticostérone et leurs dérivés 20 hydroxy et probablement aussi 21 -désoxy Mais le Cortisol représente le principal de ces corticoïdes.

Par cette technique, dans notre laboratoire, une étude portant sur 53 échantillons de plasma provenant de 44 enfants normaux âgés de 1 an à 15 ans 1/2 et 16 prélèvements chez 8 sujets normaux de 16 à 41 ans, a donné des valeurs comprises entre 8,1 à 33,8 µg / 100 ml de plasma avec une moyenne de 18,8 $\pm$ 6,5 (écart type) l'erreur type est de $\pm$ 0,8. C'est à ces chiffres que nous comparerons les valeurs observées dans notre étude.

2 - Dosage de l'ACTH plasmatique

Nous ferons un bref rappel de la technique actuellement utilisée dans le laboratoire du Pr. MOZZICONACCI.

A - Principe

Cette méthode est dérivée de celle de Lipscomb, et Nelson (60) qui dose la teneur en ACTH d'un produit par son action sur le débit de corticostérone dans la veine surrénale d'un rat hypophysectomisé; en comparant le taux de corticostérone de base, la réponse à une quantité connue d'ACTH et la réponse au plasma étudié, on peut évaluer la teneur en ACTH de ce plasma.

Mais la méthode de Lipscomb et Nelson ne permet pas de détecter l'ACTH à son taux physiologique (il faudrait injecter au rat des quantités de plasma supérieures à la quantité maxima tolérée qui se situe autour de 5 ml). Les modifications apportées par GIRARD et VANCE, puis GIRARD et BINOUX (4) ont accru la sensibilité de la méthode :

- d'une part en introduisant les produits à tester directement par un cathéter intra aortique monté jusqu'au niveau de l'artère surrénale et non par voie veineuse (comme dans la technique de Lipscomb et Nelson).

- d'autre part en permettant que les prélèvements veineux surrénaliens soient effectués chez le même animal (et non chez des animaux différents comme dans la technique de Lipscomb et Nelson).

Ces auteurs ont montré qu'il existait pour des doses comprises entre 5 et 40mu d'ACTH, une relation linéaire entre les logarithmes de la dose et de la réponse (courbe n° 1). L'activité corticotrope d'un produit est estimée par rapport à cette droite.

B - Technique

Nous utilisons des rats femelles de souche Wistar et pratiquons successivement :

- hypophysectomie par voie parapharyngée sous anesthésie à l'éther,

- 2 à 4 h plus tard sous anesthésie au nembutal (5 mg/100 g), une laparotomie puis introduction par la bifurcation aortique d'un cathéter intra-aortique monté jusqu'en regard de l'artère surrénale, puis introduction d'un autre cathéter monté à travers la veine rénale dans la veine surrénale.

Entre les prélèvements du sang veineux surrénalien le cathéter est retiré légèrement afin que son extrémité flotte dans la lumière de la veine rénale et que la circulation veineuse surrénalienne se fasse normalement.

Les produits à tester et les transfusions compensatrices sont injectés par le cathéter aortique. Nous utilisons l'ACTH - USP standard à 1,14 U par mg.

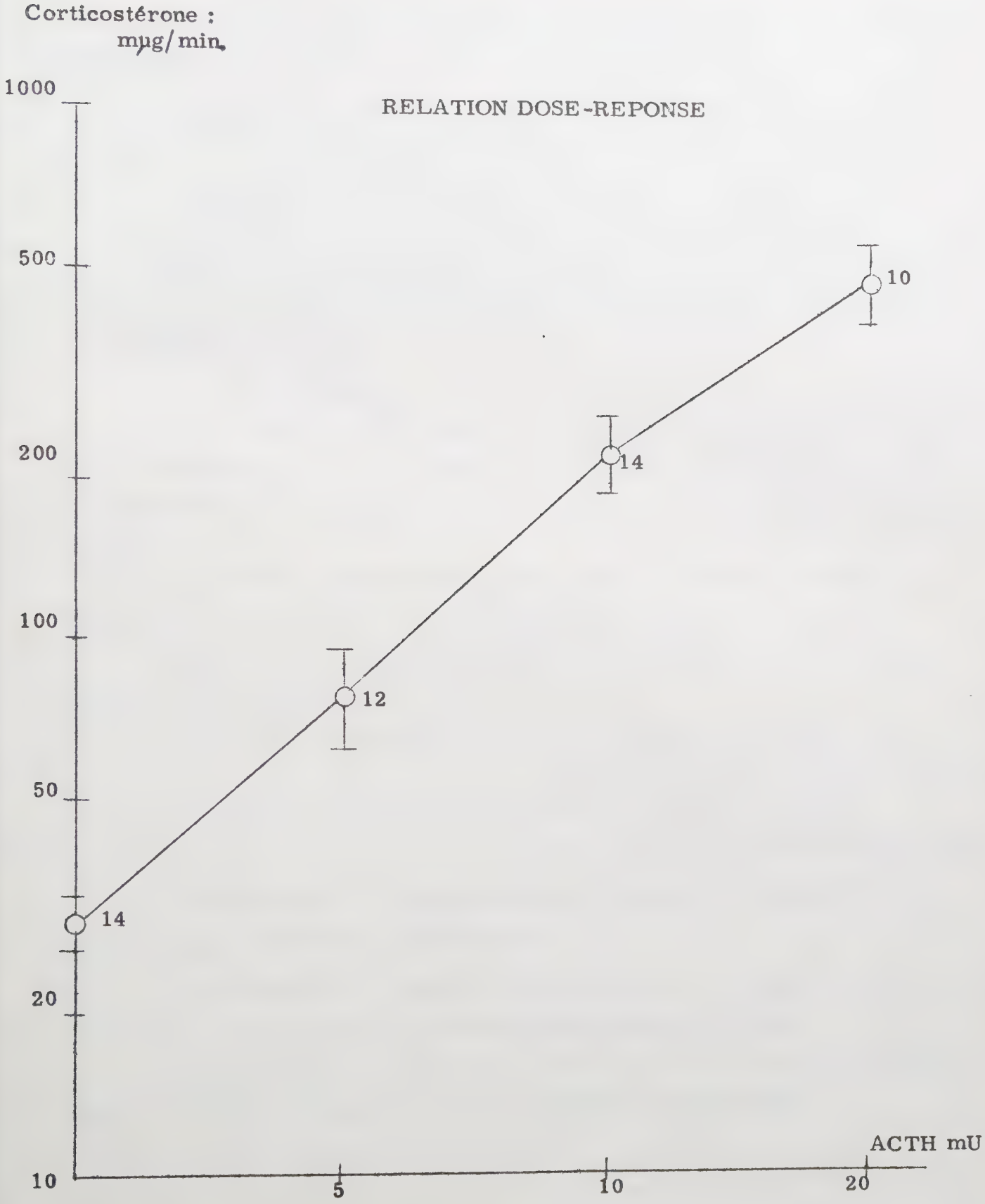
Les prélèvements de sang veineux surrénalien sont soigneusement chronométrés. Le sang recueilli est centrifugé et la corticostérone dosée dans le plasma selon la technique de Silber et coll. modifiée par Guillemin et coll.

Le résultat est donné en débit de corticostérone. Le taux du plasma est évalué en reportant le débit de corticostérone correspondant sur la droite dose-réponse établie d'après le niveau de base et la réponse à une ou deux doses standard d'ACTH.

GIRARD et BINOUX (10) utilisant cette technique ont pratiqué 36 dosages chez 31 enfants normaux de 1 an à 15 ans 1/2 et 15 dosages chez 9 sujets normaux de 15 à 41 ans.

Dans 39 cas sur 51, l'ACTH a pu être détectée, soit dans 76,6 % des cas.

Les valeurs obtenues sont comprises entre 0,06 et 0,43 mU/100 ml de plasma avec une moyenne de 0,21 mU /100 ml. L'écart type étant $\sigma = 0,09$ l'erreur type $\sigma = 0,01$. Ce chiffre de 0,21 représente la moyenne des 39 teneurs détectables d'ACTH et non celle des 51 échantillons de plasma.



Courbe 1 - Les chiffres situés à côté des points représentent le nombre de déterminations.

Cette fois encore ces valeurs nous serviront de référence dans l'appréciation de nos résultats.

Les dosages des stéroïdes urinaires ont été réalisés dans les laboratoires de Chimie de plusieurs hôpitaux.

Les 17 OH ont été dosés selon la méthode de Porter et Silber.

Les 17 CS ont été extraits par la méthode de Cohen et Salter (technique de Henry et Thevenet) et dosés selon la réaction de Zimmermann.

- TESTS DYNAMIQUES

A - Test à l'ACTH

Il est réalisé par l'injection intra-musculaire de 80 unités d'ACTH retard ou de 240 unités de "cortrophine retard". En cas de non réponse la validité du lot est vérifiée sur des sujets témoins. La réponse au test est étudiée sur le double plan.

1 - Urinaire : détermination des 17 OH et 17 CO sur les urines recueillies la veille, le jour et le lendemain de l'épreuve.

Avec la même technique LELONG et coll. (55) obtiennent chez des enfants normaux les résultats suivants :

- pour les 17 OH une élévation de 16,8 mg de 2 ans à 8 ans.
  24,8 mg de 8 à 14 ans (enfant non pubères
- et pour les 17 CO une augmentation de 1,9 mg de 2 à 8 ans
  5,7 de 8 ans à 14 ans (enfants non pubères)

Les résultats de 11 tests pratiqués par GIRARD et BINOUX chez des sujets normaux donnent des chiffres voisins (11).

- pour les 17 OH : la moyenne passe de 4,14 ± 1,2 mg/24 h, avant épreuve à 14,1 ± 2,84 après, soit une augmentation de 9,96 mg.
- pour les 17 CO : la moyenne s'élève de 3,72 ± 1,01 mg/24 h avant épreuve à 7,91 ± 1,51 après., soit une augmentation de 4,19 mg.

2 - Sanguin - Dosage du cortisol plasmatique avant l'injection et 4 heures après. Sur les 11 tests pratiqués par GIRARD et BINOUX on voit que la moyenne s'élève de 16,92 ± 1,77 ug/100 ml avant l'épreuve à 48,25 ± 4 µg/ 100 ml de plasma, après l'épreuve, soit le triple de la valeur initiale.

B - Test à la Métopirone

Il est réalisé en faisant ingérer toutes les 4 heures pendant 24 heures une dose de 0,50 g. On étudie là encore :

1 - d'une part les éliminations de 17 OH et 17 CO urinaires sur les urines recueillies la veille, le jour et le lendemain de l'épreuve.

LELONG et coll. (56) étudiant 35 enfants normaux trouvent pour les 17 CO les variations suivantes :

	Avant	Après	Delta
de 2 à 8 ans	0,43 mg/24h	1,36	0,93
de 8 à 14 ans (non pubères)	1,99	3,08	1,09
après la puberté	4,57	6,67	2,10

11 tests réalisés dans les mêmes conditions techniques dans notre laboratoire (11) montrent :

- pour les 17 CO une élimination moyenne qui passe de 3,6 ± 0,73 avant épreuve à 6,5 ± 2,16 mg/ 24 h. après, soit une augmentation de 2,9 mg Dans ce groupe figurent 3 adultes de sexe masculin et un garçon pubère, ce qui explique la moyenne de base relativement élevée.

- pour les 17 OH une élimination moyenne qui s'élève de 4,3 ± 1 avant Métopirone à 12 ± 2,1 mg/ 24 h. après, ce qui réalise une augmentation de 6,9 et une valeur de base presque triplée.

2 - On étudie d'autre part dans le plasma :

- le taux du cortisol,
- le taux de l'ACTH

avant la première prise, et 24 heures après le 1er prélèvement.

Normalement, le taux du cortisol baisse puisque le composé S qui se trouve accumulé par le blocage de la 11 β hydroxylation par la métopirone n'est pas dosé par la méthode de Silber modifiée par DE MOOR que nous utilisons.

La baisse est d'environ 45 %. Le taux du cortisol passant d'une moyenne de 19, 1 µg/100 ml avant l'épreuve à 10, 8 µg/100 ml après dans les 11 tests de GIRARD et BINOUX.

Enfin, le taux plasmatique de l'ACTH. Chez les 11 sujets normaux déjà cités le taux s'élève de 3 fois 1/2 passant de 0, 24 mU/100 ml avant métopirone à 0, 87 après.

LIDDLE, par la méthode LIPSCOMB et NELSON, trouve chez l'adulte une augmentation plus importante. Le taux de l'ACTH passant de 0, 5 mU/100 ml avant métopirone à une valeur de 1 à 3 mU après le traitement de 24 à 72 h. (cité par BINOUX - 10).

oOo

RESULTATS

1 - Taux du Cortisol plasmatique :

Il a été dosé sur 71 échantillons provenant de 39 sujets et répartis de la façon suivante :

- 41 dosages durant la 1ère semaine après l'arrêt du traitement,
- 13 dosages durant la 2ème semaine, après l'arrêt du traitement,
- 5 dosages durant la 3ème semaine après l'arrêt du traitement,
- 5 dosages durant la 4ème semaine,
- 7 dosages de la 5ème semaine au 11ème mois (cf. tableau n° 2, cijoint).

On constate que le taux moyen est de :

- 10, 92 µg/100 ml de plasma ± 1, 02 la première semaine,
- à 14, 34 µg/100 ml de plasma ± 1, 65 la 2ème semaine,
- à 16, 23 µg/100 ml de plasma ± 2, 53 la 3ème semaine,
- 22 µg/100 ml de plasma ± 3, 19 la 4ème semaine

(cf. courbe n° 2).

Si l'on étudie avec plus de précision la 1ère semaine qui suit l'arrêt du traitement, on note l'évolution suivante :

- Dans les 24 premières heures après la dernière prise de corticoïde le taux moyen du cortisol est de 14, 6 µg/100 ml de plasma
- Il s'abaisse à 10, 8 à la 48ème heure,
- à 7, 8 le 3ème jour.

Puis s'élève progressivement.

Rappelons que le taux moyen évalué sur 69 prélèvements effectués chez les sujets normaux est de 18, 8 ± 0, 8 µg/ 100 ml.

Il semble que ce soit vers la 3ème semaine que le taux de nos sujets revienne à la normale.

Les études individuelles qui figurent sur le tableau 3 et la courbe 3 illustrent les données ci-dessus.

Ainsi cas 3 : le cortisol passe de 3, 2 le 2è jour,
à 8, 8 le 3è jour,
11, 8 le 9è jour,
23 le 10è jour.

- cas 9 : le cortisol passe de 3 µg/100 ml le 2è jour
à 5 le 9è jour,
à 11, 5 le 2è mois.

- cas 16 : Le cortisol passe de 3 ug/100 ml le 2è jour
à 5 le 9è jour
à 11, 4 au 2è mois.

2 - Le taux plasmatique d'ACTH :

35 déterminations d'ACTH plasmatique ont été réalisées sur des échantillons provenant de 19 sujets (18 enfants - 1 adulte) et réparties de la façon suivante :

- 19 lors de la 1ère semaine,
- 3 lors de la 2è semaine,
- 7 lors des 3è et 4è semaines,
- 3 lors des 5è et 6è semaines,
- 3 à 3, 6 et 11 mois après l'arrêt de la corticothérapie.

Rappelons que chez 51 sujets normaux étudiés par GIRARD et BINOUX avec les mêmes méthodes, dans 20 % des cas, l'ACTH n'est pas détectable, le taux étant inférieur à la sensibilité de la méthode; dans 76, 6 % ou l'ACTH a pu être dosée la teneur moyenne est de 0, 21 mU/100 ml ± 0, 01.

Dans notre étude, nous constatons les faits suivants (résumés sur le tableau 2) :

- au cours de la première semaine 5 plasmas sur 19 ont une teneur d'ACTH non détectable malgré l'utilisation d'une quantité élevée de plasma : 3 à 3, 5 ml (il est difficile de dépasser ces chiffres sans de gros risques de mort de l'animal). Ces résultats sont exprimés par $\leq 0,10$ ou $\leq 0,11$. Cette proportion est supérieure aux 20 % des sujets normaux.

- dans 3 cas, nous obtenons des valeurs imprécises :

$\leqslant 0,16$ $\leqslant 0,20$ $\leqslant 0,19$.

Dans ces cas, pour des raisons techniques (insensibilité relative de l'animal, impossibilité d'injecter un volume plus grand de plasma) il n'a pas été possible de déterminer de façon exacte le taux d'ACTH.

Afin d'intégrer cependant ces résultats dans une étude d'ensemble nous avons réalisé la moyenne de toutes les valeurs en prenant pour ces taux imprécis la limite supérieure de l'estimation (soit par exemple : 0,16 dans $\leqslant 0,16$). Ainsi est commise une erreur par excès. Néanmoins, il apparaît que la valeur moyenne dans 19 études de la première semaine ne s'élève qu'à $0,14 \pm 0,01$ mU/100 ml, alors qu'elle est de $0,19 \pm 0,02$ chez les 51 sujets normaux, après avoir fait la même estimation pour les plasmas non détectables de façon précise)... (cf. courbe n° 4).

- Lors de la deuxième semaine sur 3 plasmas étudiés, 2 ont une teneur $\leqslant 0,11$. Le 3ème est élevé 0,51.

- Lors des 3è et 4è semaines, on observe 4 taux $\leqslant 0,11$ sur 7. Là encore le taux moyen établi pour ces 7 dosages, malgré la surestimation de 4 d'entre eux, se révèle inférieur à la normale : $0,14 \pm 0,04$ mU /100 ml.

Il apparaît donc que le taux d'ACTH circulant est nettement abaissé après une corticothérapie prolongée et qu'il le demeure assez longtemps : au moins quatre semaines dans nos observations. Nous ne possédons que peu de dosages concernant des périodes plus éloignées de l'arrêt thérapeutique. Les trois chiffres obtenus dans les 5è et 6è semaines sont encore relativement bas. Les trois dosages respectivement faits au 3è, 6è et 11è mois montrent

des taux abaissés mais aucune conclusion ne peut en être tirée avant d'avoir fait un certain nombre d'autres déterminations aux mêmes dates.

oOo

TABLEAU 2

2 h (1)	1 jour			1 1/2			2			2 1/2			3			4			5			6		
ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH
0,11	4	7,1		8	6,8	0,13	3	3,2	0,13	1		0,20	20	14,8		9	15,1	0,15	9	15,8		19	3,4	0,11
	6	27,4	0,19	2	12,9	0,12	15	3,9	⩽0,16				19	3	⩽0,11	29	10,7		31	8,8	0,12			
	7	3,5		2	13,1		16	3					23	3		30	6,2							
	5	20,4	0,13	1	18,35	0,20	17	3,7					3	8,8	0,10	25	14,5							
							18	5,95					15	3,2	⩽0,11	28	24,24	⩽0,10						
							9	13,45					21	7,2		23	7	⩽0,11						
							10	22,35					22	7,4										
							11	22,3					24	14,5										
							12	11,75					26	7,8										
							13	10,15					41	10										
							14	12,3					27	6,1										
							6		0,25				6		0,24									

EVOLUTION DES TAUX DU CORTISOL ET DE L'ACTH PLASMATIQUES APRES L'ARRET DU TRAITEMENT CORDICOTDE - Tableau d'ensemble.

CORTISOL exprimé en µg/100 ml de plasma
ACTH exprimé en mµ /100 ml plasma

(1)Date du prélèvement par rapport à l'arrêt du traitement.

TABLEAU 2 (suite)

7 à jour			8 à jour			9			10			11			12			13			14		
Cas	Cort.	ACTH	cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH	Cas	Cort.	ACTH
1	20		15	6,5	0,51	16	5		3	23		31	12,1	≤0,11	9	16,8		24	13,45				
									33	17,7					5	18,15							
24	14,75					3	11,8	≤0,11	32	16,1													
									27	5,3													
									26	20,6													
									25	20													

T A B L E A U 2 (suite)

Date du prélèvem. par rapport à l'arrêt du traitement	3ème semaine			4ème semaine			5ème semaine			6ème semaine		
	Cas	Cortisol	ACTH	Cas	Cortisol	ACTH	Cas	Cortisol	ACTH	Cas	Cortisol	ACTH
	32	11,1		40	29,7	0,21	36		0,13	3	10,7	0,12
	19	10,1	⩽0,11	31	13,6	0,21	4	12,5	⩽0,11	34	13,3	
	4	18,15		35	26,9	0,14						
	26	23,8		35	23,8	0,10						
	5	18	⩽0,11	4	15,4							
				1	24,4							
				14		⩽0,11						

	7ème semaine			3ème mois			6ème mois			11ème mois		
	Cas	Cortisol	ACTH	Cas	Cortisol	ACTH	Cas	Cortisol	ACTH	Cas	Cortisol	ACTH
	16	11,4		37	12,85	⩽0,11	19	14,75	0,11	38	14,25	0,11

EVOLUTION DES TAUX DU CORTISOL ET DE L'ACTH PLASMATIQUES APRES L'ARRET DU TRAITEMENT CORTICOIDE (suite)

TABLEAU 3

NOMS et CAS	Délai après fin du traitement	1è j.	2è j.	3è j.	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	3è s.	4è s.	5è s.	6è s.	7è s.	3è m.	6è m.	9è m.
CAB.. 9	Cortisol				15,1	15,8							16,8										
	ACTH				0,15																		
MAL. 4	Cortisol	7,2														18,1							
	ACTH																						
BRAH. 15	Cortisol		3,9	3,2					6,5														
	ACTH		≤0,16	0,11					0,31														
DJO. 16	Cortisol		3							5										11,4			
	ACTH																						
CHA. 26	Cortisol			7,8							20,6					23,8							
	ACTH																						
CYB. 31	Cortisol					8,8							12,1			13,6							
	ACTH					0,12							≤0,11			0,21							
BOU. 19	Cortisol			3			3,4									10,1						14,75	
	ACTH						≤0,11									≤0,11						0,11	
LAD. 4	Cortisol		3,2	8,8						11,8	23												
	ACTH		0,13	0,10						0,11													

EVOLUTION DES TAUX DU CORTISOL ET DE L'ACTH PLASMATIQUES APRES L'ARRET DU TRAITEMENT CORTICOIDE
SUJETS AYANT SUBI 2 PRELEVEMENTS OU PLUS.

TABLEAU 3 (suite)

NOMS & CAS		1è j	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	3è s.	4è s.	5è s.	6è s.	7è s.	3è m.	6è m.	9è m.
ROS. 6	Cortisol	27,4																					
	ACTH	0,19	0,25	0,24																			
LEP. 1	Cortisol	18,35						20								24							
	ACTH	0,20	0,20																				
SAV. 5	Cortisol	20,4											18,15			18							
	ACTH	0,13											<0,11										
TYR. 27	Cortisol			6,1							5,3												
	ACTH																						
JAY. 24	Cortisol			14,5				14,75							13,45								
MON. 25	Cortisol				14,5						20												
	ACTH																						

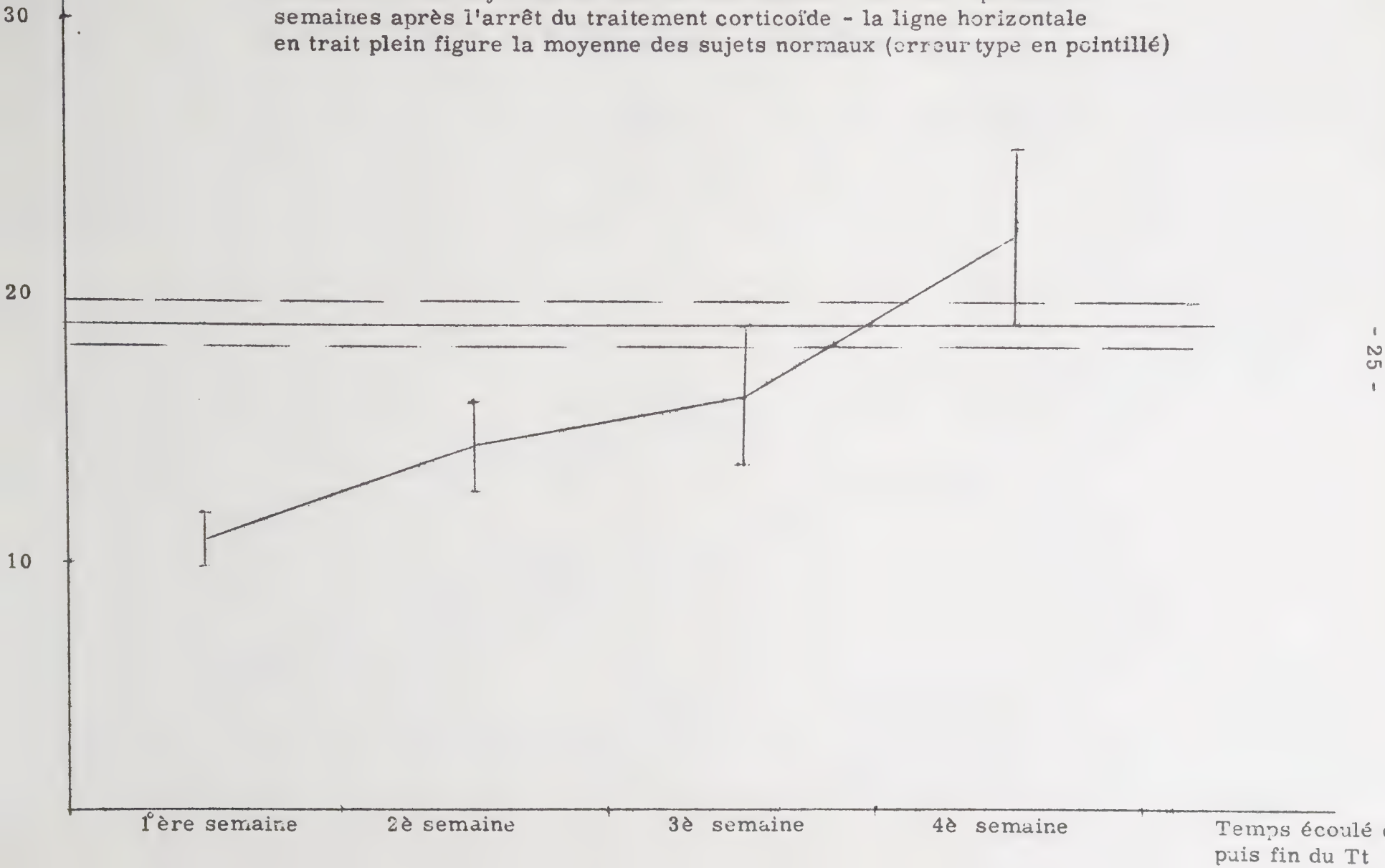
ENFANTS SOUMIS AU TRAITEMENT DISCONTINU

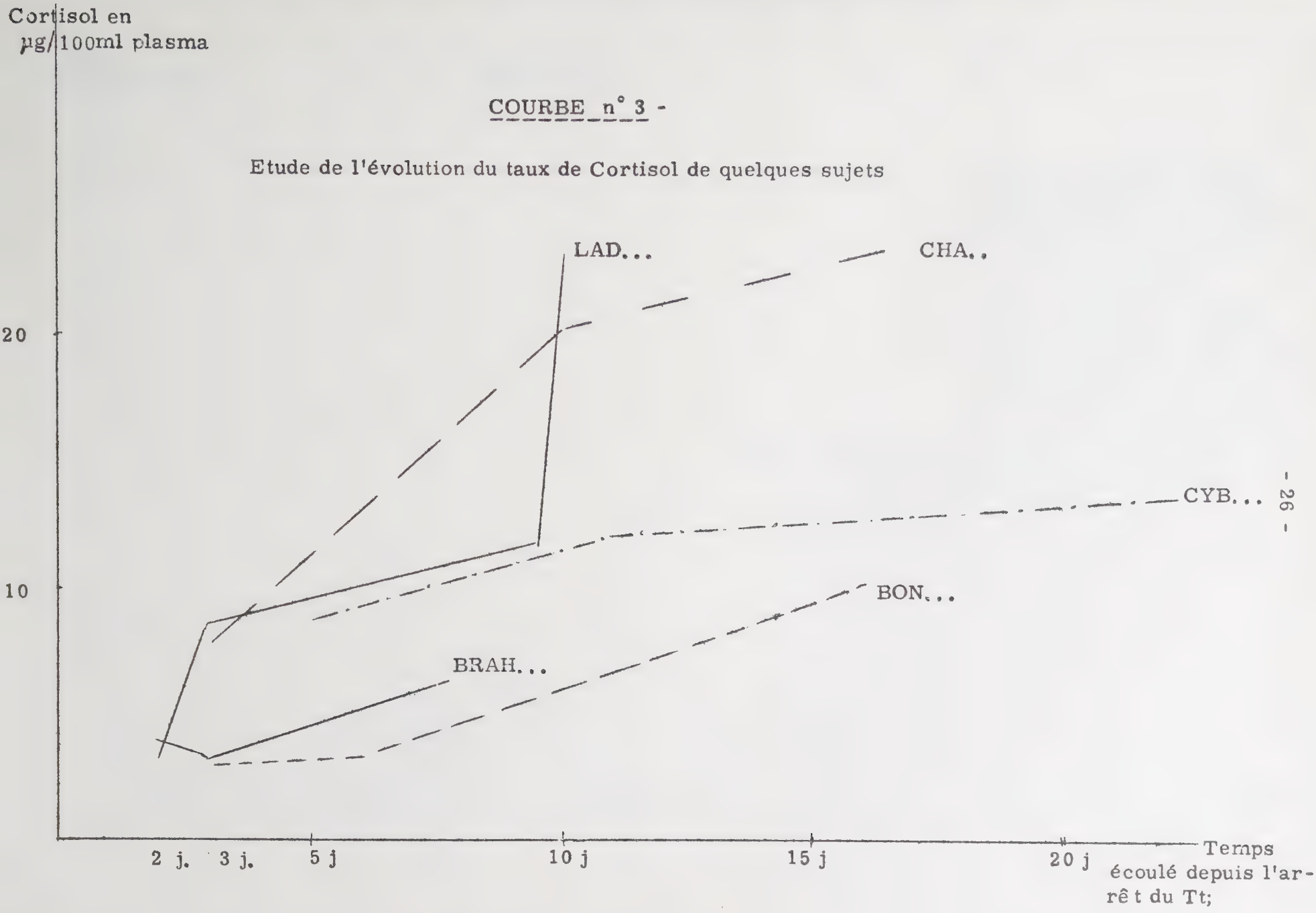
LAG. 43	Cortisol	28,4	29,75							11,5													
	ACTH																						
VIL. 41	Cortisol		16,5	11,5								11,65											
	ACTH	0,12	0,21																				

taux du cortisol
en µg/100 ml de plasma

COURBE n° 2

Evolution de la moyenne des taux du Cortisol au cours des 4 premières semaines après l'arrêt du traitement corticoïde - la ligne horizontale en trait plein figure la moyenne des sujets normaux (erreur type en pointillé)



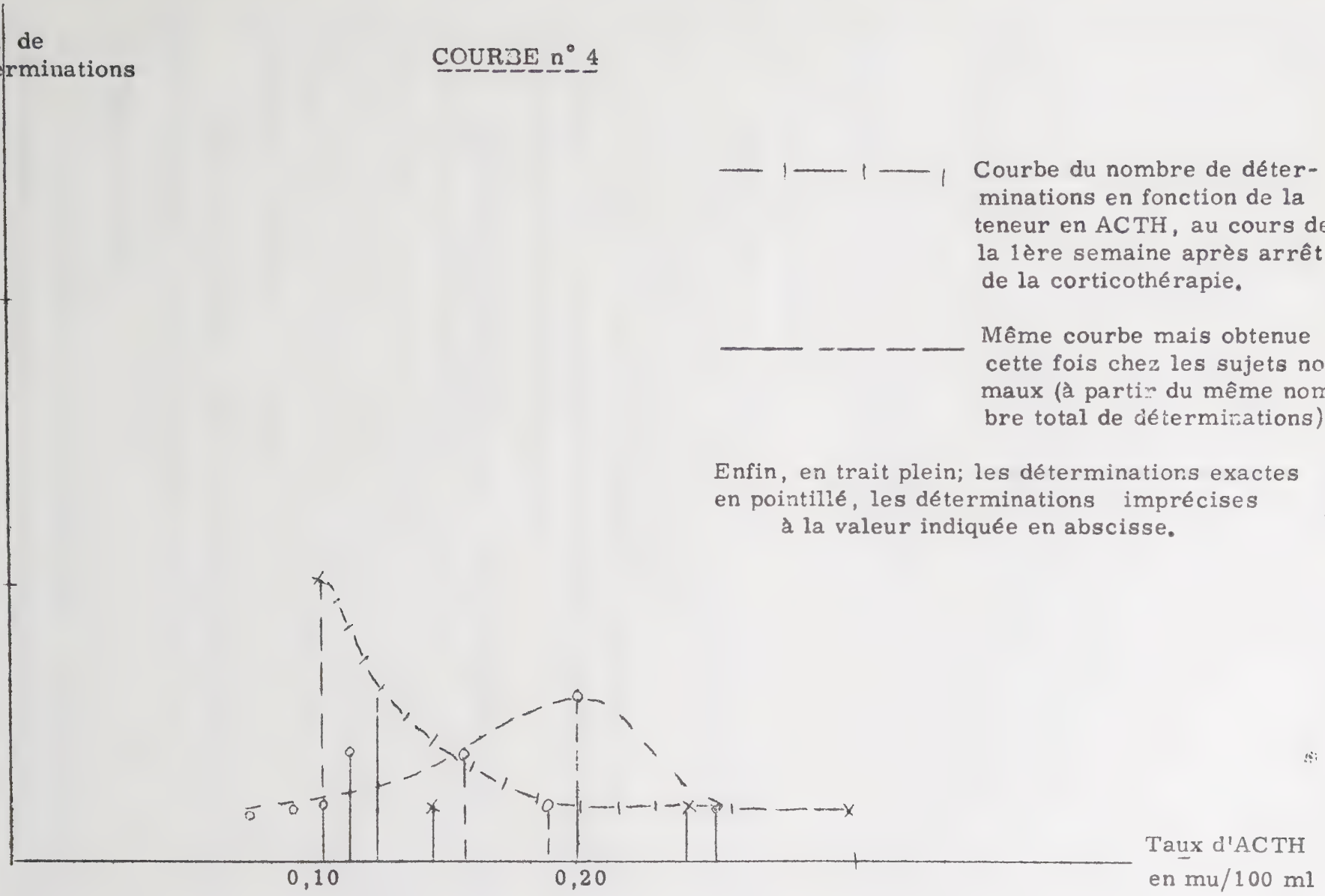


COURBE n° 3 -

Etude de l'évolution du taux de Cortisol de quelques sujets

Nb. de déterminations

COURBE n° 4



Courbe du nombre de déterminations en fonction de la teneur en ACTH, au cours de la 1ère semaine après arrêt de la corticothérapie.

Même courbe mais obtenue cette fois chez les sujets normaux (à partir du même nombre total de déterminations)

Enfin, en trait plein; les déterminations exactes en pointillé, les déterminations imprécises à la valeur indiquée en abscisse.

RESULTATS DES TESTS A L'ACTH

Les résultats sont exprimés dans le tableau n° 4. Nous donnerons successivement les résultats urinaires, puis sanguins.

1 - Les stéroïdes urinaires :

Dans la première semaine, au cours de laquelle ont été réalisés 6 tests

- l'élimination urinaire moyenne des 17 OH passe de 2,65 mg/24 h à 3,16, soit une élévation de 0,51 donc très faible.

- le débit moyen des 17 CO passe de 1,22 mg/24 h à 1,59, soit une augmentation de 0,37, là encore nettement inférieure à celle des sujets normaux chez qui le taux de base est multiplié par 2.

Au cours de la seconde semaine, ont été effectués 4 tests à l'ACTH le recueil des urines a été défectueux pour l'un d'eux. Le petit nombre des épreuves rend très discutable l'appréciation d'une valeur moyenne. Toutefois, si nous la calculons, nous voyons que les 17 OH passent d'un débit moyen de 2,04 mg/24 h à 2,62, celle des 17 CO de 0,92 mg/24 h à 1,29, valeurs qui sont encore inférieures à la normale.

Des 2 tests tardifs un seul comporte une étude urinaire. Elle montre une ascension normale des 17 CO, faible des 17 OH.

2 - Etude plasmatique

- 4 déterminations du cortisol plasmatique ont été pratiquées la première semaine. La dispersion des résultats que montre le tableau n° 4 donne peu de signification à une valeur moyenne.

On peut remarquer que les 2 réponses normales de ce groupe sont les plus tardives : 5è et 7è jour.

- Les résultats obtenus la seconde semaine sont plus homogènes. Certes cette série est relativement restreinte (4 cas). Il apparaît que la valeur moyenne du cortisol s'élève de 15,4 µg/100 ml à 28,38 µg/100 ml, élévation franche, cependant un peu inférieure à celle de sujets témoins chez qui le taux de cortisol triple après épreuve à l'ACTH.

- Les 2 tests tardifs des 16è et 37è jours montrent un taux de base multiplié par 3, donc une réponse normale.

oOo

TABLEAU 4

NOMS	Cas	AGE	Durée du traitement (jours)	Dose totale en mg/kg/j	Délai entre le test à l'ACTH et la DPC (enj.)(1)	PLASMA CORTISOL u.g/100ml			URINES 17 OH (mg/24 h)			URINES 17 CO (mg/24 h)		
						Avant	Après	Δ	Avant	Après	Δ	Avant	Après	Δ
ROS..	6	6	82	0,68	3				3,7	5	1,3	1,8	1,5	0
ART.	23	6 1/2	172	0,83	3	2,98	3,70	0,72	1,55	3,70	2,15	0,65	1,60	0,95
LEP..	1	7 1/2	22	1	3				7,1	5	0	1,75	2	0,25
DEF	39	9 1/2	56	1,38	4	2,25	3,90	1,65	0,61	0,38	0	1,32	1,62	0,30
CAT..	9	6 1/2	44	1,08	5	15,8	70,8	55	1,7	3,7	2	0,8	1,15	0,35
JAY..	24	6 1/2	57	1,4	7	14,75	34,2	19,45	1,26	1,22	0	1	1,7	0,7
BRA..	15	3 1/2	100	1,43	8	6,5	11,5	5	urines perdues			urines perdues		
LADJ..	3	11 1/2	2900	2,5	10	23	30,8	7,8	0,80	1,88	1,08	0,78	1,15	0,37
MOU	25	7 1/2	68	1,32	10	20	36,25	16,25	1,51	1,15	0	0,64	0,96	0,32
CYB..	31	8	26	0,84	11	12,1	35	22,9	3,8	4,85	1,05	1,34	1,78	0,44
BOU..	19	5 1/2	36	1,88	16	10,1	28	17,9	1,06	2,90	1,84	0,82	2,30	1,48
LADJ..	3	11,1/2	2900	2,5	37	10,7	30,4	19,7						

TESTS A L'ACTH

(1) D.P.C. = Dernière prise de corticoïde

RESULTATS DES TESTS A LA METOPIRONE

Les résultats sont rassemblés dans le tableau n° 5.

Nous envisagerons successivement :

- les résultats urinaires,
- les résultats plasmatiques.

1 - Les stéroïdes urinaires :

Au cours de la 1ère semaine, la mieux étudiée, car elle comporte 13 tests, on voit que :

- l'élimination moyenne des 17 OH qui est au départ de 1,11 ± 0,33 mg 24 h, s'élève après métopirone à 1,66 ± 0,32 ce qui représente un accroissement de 0,55 en valeur absolue, soit 50 %.

Ceci fait apparaître :

- une élimination de base diminuée par rapport à la normale,
- une élévation également inférieure à celle des sujets normaux chez qui la valeur de base est multipliée par 2 après épreuve à la métopirone.

Le débit des 17 CO passe en moyenne de 0,69 ± 0,15 mg/24 h à 1,69 ± 0,46 soit une augmentation de 1 mg/24 h. Le taux de base est modérément abaissé (8 des 13 sujets ont un âge au dessous de 8 ans).

L'élévation est peu diminuée par rapport à la normale.

La seconde semaine ne comporte que 3 tests.

Etudiés individuellement ils donnent une réponse nulle (cf. tableau n°

Il est discutable d'exprimer les moyennes d'un groupe aussi réduit (toutefois on peut voir que l'élévation moyenne des 17 OH est de 0, 19 mg/24 h donc très faible. Celle des 17CO de 0, 50, donc également diminuée).

Quant au tests tardifs (22è, 23è et 48è jours) :

- l'un (cas n° 31) montre une franche élévation des 17 OH passant de 1, 68 à 4, 8 mg/24 h.

- les 2 autres donnent des élévations inférieures à la normale :

. cas 16 : 17 OH : 1, 64 - 3, 6 mg/24 h

. cas 40 : adulte de 42 ans, les 17 OH passent de 3 à 7, 2 mg/24 h.

- Au total : ces résultats urinaires échelonnés du 2è au 48ème jours après l'arrêt du traitement corticoïde montrent :

- une diminution de base des 17 OH nettement inférieure à celle des sujets témoins,

- une élévation très insuffisante de ces stéroïdes après épreuve à la Métopirone

2 - Le cortisol plasmatique :

Sa détermination avant et après épreuve vient confirmer la réalité de l'action de la Métopirone. On observe ici que le taux de cortisol passe d'une moyenne de 7, 4 µg/100 ml de plasma à 3, 9 soit une baisse de 47 %, comparable à celle qu'on constate chez le sujet normal (43 %).

Il est à remarquer que dans 2 cas le taux ne se modifie pas après épreuve, ce qui laisse quelque doute sur la valeur de ces 2 tests.

3 - L'ACTH plasmatique : voir tableau n° 5, courbe n° 5).

Le taux d'ACTH a pu être déterminé dans le plasma avant et après métopirone dans 4 cas au cours de la 1ère semaine après l'arrêt du traitement corticoïde;

- 2 fois, on n'observe aucune élévation,

- 2 fois, elle est faible.

Si l'on exprime en valeur moyenne les résultats, malgré leur nombre restreint, on constate que la teneur plasmatique passe de 0,11 mU/100 ml de plasma à 0,19 (les taux inférieurs à la sensibilité de la méthode ayant été exprimés par leur valeur maxima possible).

Ceci confirme l'abaissement du taux de base et montre d'autre part une élévation après métopirone très inférieure à celle des sujets normaux chez qui le taux final est au moins le triple du taux initial.

Les surestimations effectuées entraînant une erreur par excès, l'élévation exacte se situerait encore en dessous de la valeur observée.

Les études tardives sont peu nombreuses :

- l'une effectuée au 22è jour montre une réponse supérieure à la normale :
  . avant métopirone : 0,21 mU/100 ml de plasma,
  . après métopirone : 1,9 mU/100 ml de plasma.
- l'autre au 23è jour donne une réponse faible : élévation de 0,21 à 0,35 mU/100 ml de plasma.

Au total sur 6 tests comportant le dosage de l'ACTH plasmatique avant et après métopirone, un seul s'est révélé normal : il se situe au début de la 4ème semaine après l'arrêt de la corticothérapie.

oOo

TABLEAU 5

NOMS	CAS	Age	Durée du traitement (jours)	Dose totale corticoïde en mg/kg/j.	Délai entre le test et la fin du TT en j.	PLASMA ACTH (mU/100m) Avant	ACTH (mU/100m) Après	CORTISOL (ug/100) Avant	CORTISOL (ug/100) Après	URINES 17 OH (mg/24 h) Av	17 OH (mg/24 h) Ap	17 OH (mg/24 h) Δ	17 CS (mg/24h) Av	17 CS (mg/24h) Ap	17 CS (mg/24h) Δ
DJO..		12	52	0,83	2			3	2,5	0,08	0,45	0,37	1,54	1,48	0
BEN..	18	5	79	0,98				5,95	2,65	0,48	2,5	2,02	0,32	1,3	0,98
LAD..	3	11 1/2	8 ans	2,5	3	0,10	0,35	8,8	2	1,35	1,9	0,55	1,5	2,2	0,70
BRAH..	15	3 1/2	100	1,40	3			3,2	,9	0,18	0,12	0	0,21	0,44	0,23
CHA..	26	6 1/2	60	1,47	3			7,8	5,8	2,8	2,10	0,02	0,46	1,40	0,94
JAY..	24	6 1/2	57	1,4	3			14,5	4,65	0,46	1,8	1,34	0,22	0,38	0,16
DUF...	41	9	54	1,2	3			10	5,4	0,51	2,35	1,84	1,04	2,82	1,78
TYR..	27	3 1/2	79	2,6	3			6,1	6,3	0,15	0,13	0	0,25	0,30	0,05
ART..	23	6 1/2	172	0,83	4	0,11	0,20	7,8	3,35	4	3	0	0,22	0;80	0,58
HAM..	40	2 3/12	42	1,2	4		,c	6,2	3,2	0,35	0,44	0,09	0,15	0,39	0,24

TEST A LA METOPIRONE

TABLEAU 5 (suite)

NOMS	CAS	Age	Durée du traitement (jours)	Dose totale corticoïde en mg/kg/j	Délai entre le test et la fin du Tt en j.	PLASMA ACTH (mU/100 Avant	PLASMA ACTH (mU/100 Après	PLASMA CORTISOL (mg/100/ML Avant	PLASMA CORTISOL (mg/100/ML Après	PLASMA CORTISOL (mg/100/ML Δ	URINES 17 OH (mg/24 h) Ap	URINES 17 OH (mg/24 h) Δ	URINES 17 (mg/24 h) Av.	URINES 17 (mg/24 h) Ap.	URINES 17 (mg/24 h) Δ
BEN..	29	12 1/2	45	0,88	4			10,7	5,8	1,84	3	1,16	1,67	6	4,33
CYB..	31	8	26	0,84	5	0,12	0,13	8,8	2,75	1,9	3,3	1,4	0,75	3,8	3,05
BOU..	19	5 1/2	36	1,9	6	0,11	0,11	3,4	3,4	0,38	0,56	0,18	0,74	0,68	0
DJO..	16	12	52	0,83	9			5	3,2	0,62	0,91	0,29	2,4	2,5	0,10
CHA..	26	6 1/2	60	1,47	10			20,6	12,3	1,10	1,26	0,16	0,24	1,10	0,86
TYR..	27	3,1/2	79	2,6	10			5,3	2,4	0,09	0,22	0,13	0,14	0,44	0,30
CYB..	31	8	26	0,84	22	0,21	1,9	13,6	2,8	1,68	4,8	3,12	0,69	0,68	0
HAM..	40	42	7 ans	0,14	23	0,21	$\leq$ 0,35	29,7	19,8	3	7,2	4,2	9,3	12,5	3,2
DJAK..	16	12	52	0,83	48			11,4	3,1	1,64	3,6	1,96	2,4	6,3	3,9

TEST A LA PETOPIRONE

COURBE n° 5

Représentation graphique des taux d'ACTH plasmatiques avant (en blanc) et après (en noir) Métopirone en fonction du délai écoulé entre l'épreuve et la fin du traitement.
(à gauche, en hachuré, le sujet normal)

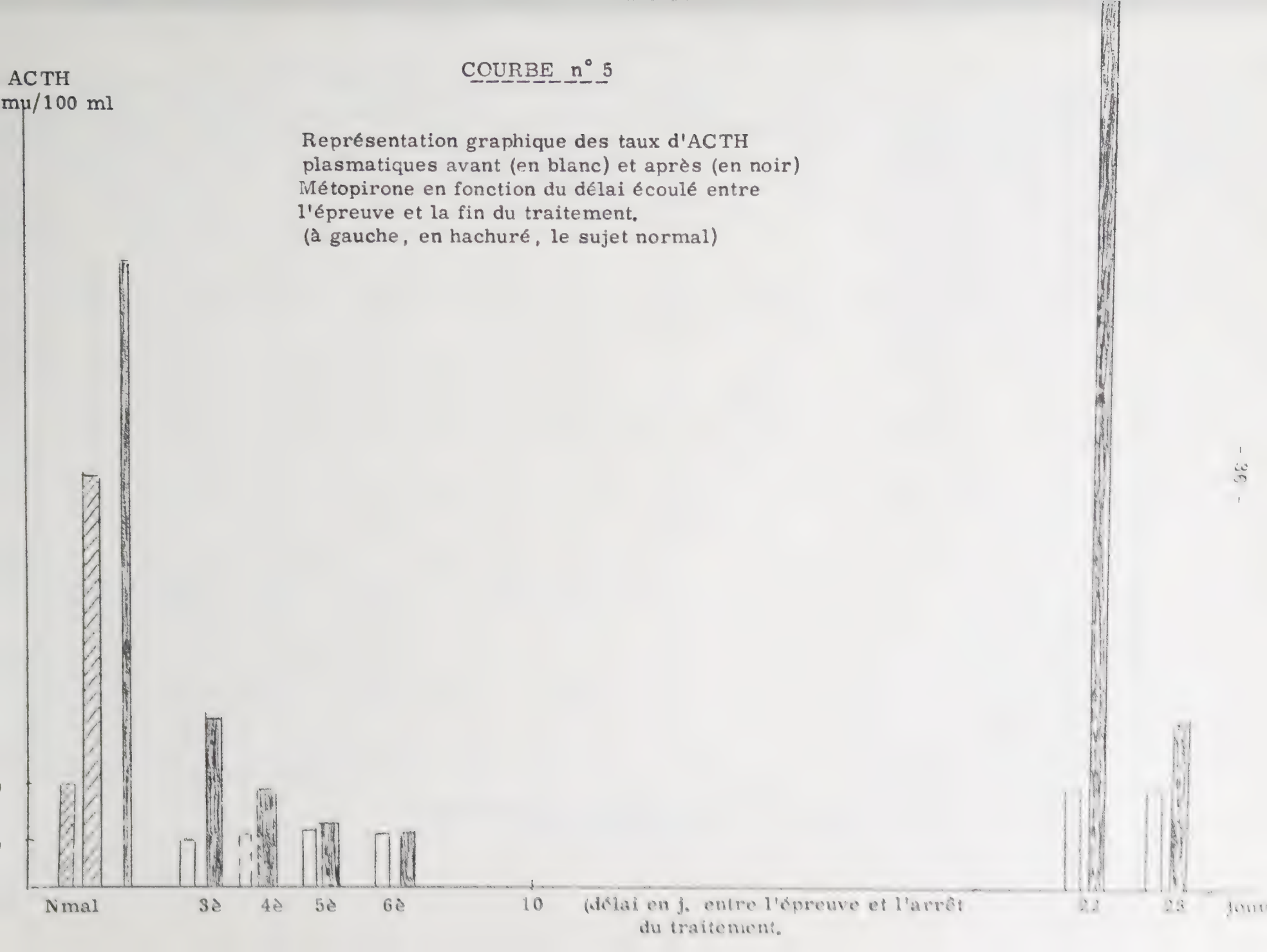


TABLEAU 6

Noms	Cas	Durée du traitement (en j.)	Dose totale en mg/kg/j	Délai entre l'épreuve et la fin du TT (en j.)	TEST A LA METOPIRONE				TEST A L'ACTH			
					ACTH plasmatique		17 OH urinaires		Cortisol plasmatique		17 OH urinaires	
					Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
LAD...	3	8 ans	2,5	3 j.	0,10	0,35	1,35	1,9				
				10					23	30,8	0,80	1,88
				37					10,7	30,4		
CYB...	31	26	0,84	5	0,12	0,13	1,9	3,3				
				11					12,1	35	3,8	4,85
				22	0,21	1,9	1,68	4,8				
BON..	19	36	1,88	6	0,11	⩽ 0,11	0,38	0,56				
				16					10,1	28	1,06	2,9
ART..	23	172	0,83	3					2,98	3,7	1,55	3,70
				4 ⊗	⩽ 0,11	0,20	4	3				
JAY..	24	57	1,4	3			0,46	1,8				
				7					14,75	34,2	1,26	1,22
BRAH..	15	100	1,43	3			0,18	0,12				
				8					6,5	11,5	urines perdues	

⊗ sous trait.discontinu depuis 15 jours.

ETUDE COMPARATIVE DES EPREUVES SUCCESSIVES (ACTH et METOPIRONE)
CHEZ LES MEMES SUJETS.

- Influence de la durée des traitements corticoïdes sur les taux de cortisol et d'ACTH plasmatiques.

Nous avons comparé les valeurs moyennes du cortisol et de l'ACTH au cours de la première semaine dans quatre groupes de sujets établis en fonction de la durée du traitement. Les résultats sont exposés dans le tableau ci-dessous. (Lorsque les enfants avaient subi plusieurs prélèvements dans la période étudiée, nous avons pris la moyenne des valeurs observées).

Durée du Traitement	$<$40 j.	40 69	70 99	$\geq$ 100 jours
Nb. de sujets	6	14	8	3
Moyenne du cortisol plasmatique en µg/100 ml	11,95	11,85	11,34	4,83
Nb. de sujets	4	4	1	3
Moyenne de l'ACTH plasmatique en mu./100 ml	0,16	0,14	0,10	0,12

Il n'apparaît pas de différence entre les 3 premiers groupes. Le groupe des sujets traités 100 jours ou plus présente les taux les plus bas du cortisol et d'ACTH plasmatique.

- Influence de la dose totale reçue, exprimée en mg/kg/jour, sur les taux du cortisol et de l'ACTH plasmatique.

Si nous comparons le groupe des 7 sujets ayant reçu la dose totale de corticoïdes, la plus élevée à celui des 11 sujets ayant reçu la dose totale la plus faible, nous constatons que ce sont les enfants soumis à la posologie la plus forte qui présentent les taux les plus bas de cortisol et d'ACTH (cf. tableau ci-dessous).

Là encore, nous comparons les valeurs moyennes observées au cours de la première semaine.

Dose totale en mg/kg/jour	< 1	$> 1,5$
Nb. de sujets	11	7
Cortisol plasmatique en ug/100 ml	$12,06 \pm 2,6$	$9,38 \pm 2,5$
Nb. de sujets	5	5
ACTH plasmatique en mU/100 ml	0, 13	0, 11

- Résultats des traitements discontinus

Ils concernent les 2 enfants traités au rythme de 4 jours consécutifs par semaine, l'un pendant 30 mois (VIL...), l'autre pendant 56 jours (LAG...)

1 - Enfant VIL...

Date	Cortisol	ACTH
36 h	16,5 ug/100 ml	0,21 mU/100 ml plasma
60 h	11,5	
11 jours	11,65	

2 - Enfant LAG...

Date	Cortisol	ACTH	Test à l'ACTH	
			17 OH	17 CS
24 h	28,4 µg /100 ml			
48 h	29,75	0,19 mU/100ml		
3 j.			4,95	4,1
			22,5	4,3
9 j.	11,5			

On constate dans ces 2 observations :

- d'une part que le taux du cortisol des premiers jours après la dernière prise de corticoïde est normal chez l'un, modérément abaissé chez l'autre.

- que l'ACTH dosé dans le plasma respectivement à la 48ème et 36ème heures est normal chez les 2 sujets.

- enfin que le test à l'ACTH pratiqué chez l'un d'entre eux au 3ème jour donne une réponse comparable à celle de sujets normaux alors que, rappelons-le, les 4 tests pratiqués dans les 4 premiers jours chez les sujets soumis au traitement continu donnaient des réponses nulles.

cOo

COMMENTAIRES & DISCUSSIONS

Nous étudierons le retentissement de la corticothérapie prolongée successivement :

- sur la fonction corticosurrénalienne,
- puis sur la fonction corticotrope hypophysaire.

I - Retentissement de la corticothérapie prolongée sur le cortex surrénal :

Tant par l'élévation progressive du taux moyen du cortisol plasmatique de l'ensemble des sujets (courbe 2) et l'allure des courbes individuelles (courbe 3) que par les réponses à des stimulations par l'ACTH, notre étude montre que la corticothérapie prolongée entraîne un défaut transitoire de réactivité du cortex surrénal.

C'est là une notion admise par de très nombreux auteurs. Dans des publications récentes. GERBAUX et coll. (39) GRISLAIN (42) l'ont rappelée à l'occasion d'études sur les traitements par les corticoïdes chez l'enfant. Elle est étayée par des données cliniques anatomo-pathologiques et biologiques.

1 - Cliniques :

Ce sont les accidents d'insuffisance surrénale aiguë survenant à l'occasion d'un stress après l'arrêt de traitements corticoïdes de longue durée. Nombreuses ont été les observations rapportées. Parmi les plus anciennes figurent :

- celle de FRASER (34) qui expose le cas d'une femme traitée depuis 8 mois par de fortes doses de cortisone dont l'administration est interrompue

48 h. avant une arthroplastie et qui meurt d'un collapsus post-opératoire. A l'autopsie, il existe une atrophie du cortex surrénal.

- celle de SALASSA (75) qui rapporte deux cas semblables, à l'autopsie desquels, on découvrit également une atrophie cortico-surrénalienne.

Depuis, les publications se sont multipliées. SAMPSON (76) récemment, a relaté deux accidents de collapsus post-opératoire chez deux sujets en arrêt de corticothérapie chez qui un test à l'ACTH pratiqué avant l'intervention avait donné une réponse nulle, et qui, cependant, n'avaient pas reçu de corticoïdes pour affronter le stress chirurgical.

2 - Des études anatomo-pathologiques :

Ont affirmé le retentissement des traitements prolongés par les corticoïdes sur le cortex surrénal :

- Chez le rat :

. Les études expérimentales de INGLE et coll., (46) qui créèrent une atrophie surrénale par l'administration de fortes doses d'extraits cortico-surrénaux,

. Celles de WINTER, SILBER et STOERK (91) qui constatent une diminution de 50 % du poids des surrénales d'animaux traités depuis 6 semaines par 3 mg de cortisone, en même temps qu'une baisse de la teneur en acide ascorbique. La surrénale reprend un aspect strictement normal entre le 17è et le 45è jour après l'arrêt du traitement.

. Celle de STEBBINS (83) qui constate une délipidation de la fasciculée après 10 jours de traitement et un retour à la normale 17 jours après arrêt thérapeutique.

. Plus récemment, celle de SRIVASTAVA (31) qui confirme la diminution du poids des surrénales après 15 jours de traitement corticoïde, les modifications les plus importantes étant observées avec la dexaméthasone, les moins marquées avec la prednisolone.

Chez l'homme :

. BENNET (5) a comparé les surrénales de 190 sujets traités par les corticoïdes et décédés dans des circonstances quelconques à celles de sujets non traités : le poids moyen de ces glandes est nettement inférieur dans le groupe des sujets traités.

D'autre part, l'auteur constate :

. que dans 9 cas qui, lors de leur mort, étaient soumis depuis moins de 5 jours aux corticoïdes, le poids des surrénales est le même que chez les sujets non traités.

. qu'il est par contre nettement inférieur chez les sujets traités depuis plus de 5 jours.

. qu'enfin, il est sensiblement le même que chez les non traités dans les cas où le traitement a été arrêté plus de 20 jours avant la mort.

Outre la diminution du poids de la glande, il observe dans le 2ème groupe :

- un amincissement du cortex,

- une déplétion lipidique plus durable que la perte pondérale et prédominant dans la zone interne de la fasciculée.

Très récemment, BATZENSCHLAGER et coll. (4) ont repris à l'occasion d'un cas l'étude de l'atrophie cortico-surrénalienne post-corticothérapique. Ils décrivent 3 stades successifs :

- un premier fait d'une déplétion lipidique simple de la fasciculée, réversible,

- un second où s'ajoutent une dégénérescence et une nécrose cellulaire aboutissant aux images vésiculaires décrites dans les stress très intenses et prolongés. Cet état est encore réversible.

- enfin, un stade irréversible où l'on constate une atrophie diffuse avec réduction du nombre des cellules de la fasciculée et de la réticulée ainsi qu'une déplétion lipidique extrême et enfin une sclérose interstitielle.

COSTE et coll. (22) ont également retrouvé ces faits sur une cinquantaine d'autopsies de sujets soumis à des corticothérapies prolongées.

3 - Des études biologiques :

Ont été consacrées au retentissement des corticothérapies prolongées sur le cortex surrénal : elles tendent, pour la plupart, à mettre en évidence une dépression transitoire de la fonction cortico-surrénalienne.

Nous envisagerons successivement l'étude :

- des taux de base : éliminations urinaires des 17 OH et 17 CO
  taux plasmatiques des corticostéroïdes.
- puis celle des épreuves de stimulation par l'ACTH en leur confrontant nos résultats.

L'élimination des stéroïdes urinaires est en règle fortement diminuée dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement corticoïde; Le délai du retour à la normale est diversement apprécié.

CARREON (14) chez 3 sujets traités de 2 ans 1/2 à 7 ans obtient des valeurs de 1 à 2 mg / 24 h. pour les 17 OH (dosés par la méthode de Porter et Silber modifiée par Liddle).

LOUYOT (61) dès le lendemain de l'arrêt de la corticothérapie observe un débit moyen des 17 OH urinaires de 1,55 mg/24 h, débit encore bas au bout de plusieurs semaines, mais, ni la technique de dosage, ni les valeurs normales de référence, ne sont précisées dans l'article.

CHEVALLIER (15) observe également un taux abaissé des 17 CO et des 17 OH après l'arrêt du traitement corticoïde chez 9 enfants atteints de RAA (les 17 OH sont dosés par la méthode de Porter et Silber). Chez 5 d'entre eux le retour à la normale se fait en moins de 3 semaines. Chez 3 autres, il se situe entre la 3è et la 6è semaine. Enfin chez un autre au 2è mois seulement.

Si ANDERSON (2) chez des sujets traités 3 mois par des doses de 15 à 20 mg de prednisone obtient des éliminations de 17 OH peu inférieures à la normale (technique de Reddy modifiée par l'auteur) il faut remarquer que cette

étude est faite sous traitement et que les corticoïdes exogènes interfèrent vraisemblablement dans les dosages, ce qui ôte beaucoup de valeur à ces derniers.

Les auteurs qui étudient l'évolution du taux des corticoïdes plasmatiques après arrêt du traitement, parviennent à des constatations voisines :

- taux très abaissé dès l'arrêt,
- normalisation plus ou moins rapide selon les observateurs.

Les travaux de BIERICH (8) portant sur 21 enfants soumis à des corticothérapies de durée variable, donnent, pour les 10 d'entre eux traités de 4 semaines à 6 mois, c'est-à-dire une durée comparable à celle de nos traitements, un chiffre de 17 OH bas : # 5,4 µg/100 ml (dosés par la méthode de Eik-Nes modifiée par les auteurs) alors que le taux est de 11,2 ± 2,8 µg/100 ml chez des enfants normaux. L'auteur ne précise pas le délai exact écoulé depuis la fin du traitement lorsque sont faits les dosages.

SANDBERG et coll. (77) étudiant 12 sujets soumis à une longue corticothérapie (durée non précisée) déterminent le taux des 17 OH plasmatiques le lendemain de la dernière prise de corticoïde, par la méthode de Nelson et Samuels, et trouvent un taux nettement abaissé : 0 à 4 µg/100 ml comparativement à un groupe de 16 sujets normaux où il atteint 14 µg/100 ml de plasma. Parmi les sujets étudiés un certain nombre ont une teneur inférieure à la sensibilité de la méthode.

Cette étude ne comporte pas de dosages tardifs. Seul un sujet, reexploré 48 heures après le premier dosage à l'occasion d'un tableau septicémique, montre un taux supérieur à la normale.

BERTRAND et MAITREPIERRE (6) observent un retour très rapide à la normale : chez 34 sujets adultes traités par les corticoïdes de 3 semaines à 3 ans, ils constatent que les 17 OH plasmatiques (dosés selon la technique de Nelson et Samuel) comparativement au taux moyen de 33 sujets normaux (14,6 µg/100 ml) sont abaissés après l'arrêt du traitement, mais s'élèvent rapidement, la moyenne passant de :

- 2,2 µg/100 ml à la 12ème heure après la dernière prise,
- à 9,2 µg/100 ml au bout de 36 h
- et 13,8 µg/100 ml au bout de 3 jours 1/2,

normalisation beaucoup plus rapide que celle que nous avons observée.

ROBINSON (72) constate une ascension aussi prompte du taux des 17OH plasmatiques, (dosage par la méthode de Peterson) chez 12/13 sujets traités de 1 à 6 mois : de 1,4 µg/100 ml, le dernier jour du traitement, le taux moyen des 17 OH passe à 6,4, 24 h. après la dernière prise, et 14,8 au bout de 48 h. (la moyenne chez les sujets normaux étant de 14,4 µg/100 ml).

Enfin ROE et MITCHELL (73) chez 19 sujets traités par 10 à 50 mg de prednisone de 4 semaines à 6 ans, font mention de chiffres de 17 OH plasmatiques peu inférieurs et même supérieurs à la normale, 48 h. après l'arrêt du traitement corticoïde.

Par contre, GRABER et coll. (41) estiment beaucoup plus long le délai de retour à la normale des 17 OH plasmatiques, qu'ils dosent par la méthode de Porter et Silber modifiée chez 14 sujets : 6 sont des malades ayant été soumis à une corticothérapie prolongée. 8 sont des sujets récemment opérés d'une tumeur surrénale responsable d'un syndrome de Cushing. Les 17 OH de ces 14 sujets sont retrouvés à un taux inférieur à la normale au cours du premier mois qui suit la fin du traitement ou l'intervention, selon les cas. Leur taux s'élève dans les mois suivants, mais reste encore abaissé et ce n'est qu'entre le 6è et le 9è mois que le taux des 17 OH plasmatiques et urinaires revient à la normale.

Mais il faut remarquer que sont mêlés dans une même étude, 2 groupes de malades très différents. On peut se demander dans quelle mesure les 8 sujets opérés d'un adénome surrénalien ne sont pas en grande partie responsables de ce long délai de récupération. Les observations de KYLE (52) et récemment de TUCCI (85) tendent à montrer que la surrénale restante de ces sujets présente une inertie fonctionnelle très durable (2 ans pour le malade de KYLE).

Les résultats de notre étude se situent entre ces extrèmes. Le taux moyen de cortisol le plus bas que nous obtenons se situe au 3è jour après l'arrêt du traitement. Peut-être une élimination prolongée du corticoïde exogène interfère-t-elle dans les dosages des 2 premiers jours. Dès la 2ème semaine, ce taux moyen s'élève pour atteindre une valeur normale autour de la 3ème semaine.

- L'étude de la réponse à une stimulationpar l'ACTH permet d'apprécier plus directement le degré d'hypofonctionnement cortico-surrénal.

Nous rappellerons tout d'abord les résultats de nos 12 tests (cf. tableau 4) :

- 4 d'entre eux, réalisés au cours des 4 jours suivant l'arrêt du traitement donnent, pour 3 d'entre eux une réponse nulle, pour le 4è une réponse très faible.

- Sur 7 tests pratiqués entre le 5è et le 16è jour, après la fin de la corticothérapie, 5 donnent une réponse normale,

2 donnent une réponse faible.

- Enfin, un test fait au 37è jour est normal.

Si nous analysons les résultats d'épreuves semblables relatées dans la littérature, nous constatons que la majorité des auteurs obtient des réponses fortement diminuées ou nulles dans la période qui suit l'arrêt du traitement corticoïde, mais le délai de récupération d'une réactivité normale est diversement apprécié.

1) - Certains travaux ne concernent que la période qui suit de très près l'arrêt de la corticothérapie.

CRISTOL et coll. (17) explorant 5 sujets traités par 20 à 60 mg de prednisone de 1 à 5 mois par un test à l'ACTH (étude de la réponse des 17 OH mesurés par la méthode de Philbert) trouvent 2 réponses nulles et 3 réponses inférieures à la normale.

COHEN (2) dans une étude des effets secondaires de traitements corticoïdes prolongés de 6 à 10 ans chez 93 sujets atteints d'arthrite rhumatoïde observe dans 23 % des cas un test de Thorn négatif. Mais il ne précise ni la technique du test, ni la date exacte à laquelle il est réalisé.

LANDON (53) observe également une réponse très diminuée après test à l'ACTH (perfusion de 50 UI en 5 h) réalisé à l'arrêt du traitement chez 50 malades traités plus d'un an, la réponse est d'autant plus abaissée que la dose totale reçue a été plus importante (réponse nulle pour une dose de 10 mg par jour de cortancyl).

2)- Parmi les travaux qui font état de l'évolution de la réactivité surrénalienne, un certain nombre situe dans les 10 premiers jours après la fin du traitement la récupération d'une fonction cortico-surrénale normale.

CHRISTY et coll. (18) estiment qu'un délai de 1 à 7 jours est nécessaire pour obtenir une réponse normale à l'ACTH chez leurs malades.

Plus récemment BERTRAND (6) étudie la réponse des 17 OH plasmatiques (dosés par la technique de Nelson et Samuel) à la perfusion IV de 25 mg d'ACTH en 6 h. dans 4 groupes de sujets.

- toutes les réponses sont nulles quand l'épreuve est faite :
  . 12 h. après l'arrêt du traitement corticoïde,
- 4/6 sont insuffisantes à la 36 ème heure,
- 3/6 le sont dans le groupe exploré à la 60ème heure,
- enfin 2/6 des sujets étudiés au bout de 6 jours 1/2 donnent une réponse inférieure à la normale.

BIERICH (8) dans un groupe déjà cité de 21 enfants traités par la prednisone (50 à 100 mg/jour pour la dose d'attaque, 10 à 30 mg par jour pour le traitement d'entretien) constate que la réactivité surrénalienne au test à l'ACTH retard I.M. (60 u/m2) diminue en fonction de la durée du traitement.

Les 17 OH plasmatiques s'élèvent de 5, 2 à 10, 7 µg/100 ml, chez 11 enfants traités de 3 semaines à 3 mois.

Et de 4,0 à 5,7 chez ceux qui ont été traités plus de 6 mois.

Il estime de 4 à 7 jours le délai nécessaire au retour d'une fonction cortico-surrénale normale après un traitement de 1 mois, mais ne le précise pas pour les traitements de durée supérieure, auxquels s'apparentent la plupart de nos cas.

La reprise d'une réactivité surrénale normale est jugée plus lente pour d'autres auteurs.

BOULET-GERCOURT (12) dans sa thèse dit obtenir une normalisation en 3 - 4 semaines des réponses au test de Thorn (jugées sur la chute des éosinophiles circulants).

FORSHAM et THORN (33) observent des réponses à l'ACTH qui demeurent abaissées plus de 10 jours après la fin de la cure cortisonique.

CLAYTON (19) chez 5 sujets soumis à des corticothérapies prolongées et subissant un test à l'ACTH gel IM (20 unités biquotidiennes pendant 3 jours obtient 3 réponses faibles sous corticothérapie, 1 réponse faible 4 semaines après l'arrêt d'un traitement de 7 mois, 1 réponse normale 5 mois après l'arrêt d'un traitement de 23 mois).

Mais le nombre restreint des sujets étudiés et l'absence d'une étude suivie pour chacun, diminuent l'intérêt de ce travail.

KRUSIUS (57), qui chez 10 malades traités de 3 mois à 6 ans par une dose de 5 à 20 µg/jour de prednisone, analyse la réponse des 17 OH plasmatiques libres (méthode de Porter et Silber) et totaux (technique de Krusius et Oka) à une perfusion I.V. de 12 à 18 U.I. d'ACTH en 6 h, observe dans tous les cas sauf un une réponse très diminuée, 1 jour après l'arrêt du traitement.

Chez 5 sujets qui subissent une nouvelle épreuve, il constate une légère mais nette amélioration entre le 8è et le 14ème jour, mais une seule réponse normale.

Dans 2 cas, le test pratiqué 10 jours après la fin de la corticothérapie se montre amélioré, mais non total pour l'un d'eux seulement.

MICAKIN (63) observe des délais encore plus longs : 18 sujets atteints de P.C.E. sont traités par corticothérapie. Celle-ci est stoppée depuis une semaine à 17 mois, quand ils subissent un test à l'ACTH (25 unités en perfusion) 2 jours consécutifs. 11 sur 14 ont une réponse insuffisante le 2e jour du test. Parmi eux figurent un malade dont le traitement est arrêté depuis 1 mois (les 17 OH urinaires, dosés par la méthode de Peddy, passent chez lui de 3 à 6,3 mg/24 h, deux autres dont la corticothérapie est stoppée depuis 3 mois (le taux de leurs 17 OH passe de 5,1 à 4,6 mg/24 h pour l'un, de 4,6 à 3,3 pour l'autre, alors qu'il s'élève de 4,1 à 10,3 mg/24 h. chez un groupe de malades non traités.

De même GRABER (41) dont nous avons déjà cité les travaux à propos de l'évolution spontanée des stéroïdes plasmatiques, fait subir à ses sujets un test à l'ACTH : 50 unités I.V. en 8 h. Il constate que la réponse des 17 OH plasmatiques est nettement inférieure à la normale durant le premier mois, reste faible au cours des 2e, 3e, 4e et 5e mois, et ne revient à la normale qu'entre le 6è et le 9e mois. Toutefois, on peut, là encore se demander si ce long délai de récupération n'est pas dû en partie à la présence des 2 syndromes de Cushing opérés : récemment TUCCI (25), chez 3 malades présentant un syndrome de Cushing lié à une tumeur et opérés, a observé que le test à l'ACTH (25 mg IV en 8 h) ne redevenait normal qu'au bout de 5 mois 1/2 pour l'un, 6 mois pour un autre, 9 mois pour le 3ème.

Des délais aussi longs sont en fait assez rarement observés. Une réponse normale à une stimulation maxima par l'ACTH semble être donnée avant 3 semaines pour de nombreux auteurs.

Mais ce délai peut être raccourci dans la mesure où l'on procède à des stimulations répétées par l'ACTH exogène. De nombreux travaux font ainsi la preuve de la réversibilité de l'inertie surrénalienne.

Dans 2 cas, le test pratiqué 30 jours après la fin de la corticothérapie se montre amélioré, mais normal pour l'un d'eux seulement.

MEAKIN (63) observe des délais encore plus longs : 16 sujets atteints de P.C.E. sont traités par corticothérapie. Celle-ci est stoppée depuis une semaine à 17 mois, quand ils subissent un test à l'ACTH (25 unités en perfusion) 2 jours consécutifs. 11 sur 14 ont une réponse insuffisante le 2è jour du test. Parmi eux figurent un malade dont le traitement est arrêté depuis 1 mois (les 17 OH urinaires, dosés par la méthode de Reddy, passent chez lui de 3 à 6, 9 mg/24 h, deux autres dont la corticothérapie est stoppée depuis 3 mois (le taux de leurs 17 OH passe de 5, 1 à 4, 6 mg/24 h pour l'un, de 5, 6 à 3, 3 pour l'autre, alors qu'il s'élève de 4, 1 à 10, 3 mg/ 24 h. chez un groupe de malades non traités.

De même GRABER (41) dont nous avons déjà cité les travaux à propos de l'évolution spontanée des stéroïdes plasmatiques, fait subir à ses sujets un test à l'ACTH : 50 unités I.V. en 8 h. Il constate que la réponse des 17 OH plasmatiques est nettement inférieure à la normale durant le premier mois, reste faible au cours des 2è, 3è , 4è et5è mois, et ne revient à la normale qu'entre le 6è et le 9è mois. Toutefois, on peut, là encore se demander si ce long délai de récupération n'est pas dû en partie à la présence des 8 syndromes de Cushing opérés : récemment TUCCI (85), chez 3 malades présentant un syndrome de Cushing lié à une tumeur et opérés, a observé que le test à l'ACTH (25 mg IV en 8 h) ne redevenait normal qu'au bout de 5 mois 1/2 pour l'un, 6 mois pour un autre, 9 mois pour le 3ème.

Des délais aussi longs sont en fait assez rarement observés. Une réponse normale à uns stimulation maxima par l'ACTH semble être obtenue avant 3 semaines pour de nombreux auteurs.

Mais ce délai peut être raccourcie dans la mesure où l'on procède à ... des stimulations répétées par l'ACTH exogène. De nombreux travaux font ainsi la preuve de la réversibilité de l'inertie surrénalienne.

ENGLEMAN (29) réalise une stimulation par 25 unités d'ACTH IV en 3 h. chez 5 malades traités par 37 à 100 mg/j. de cortisone : il n'observe pas de réponse. Après injection I.M. de 80 unités d'ACTH retard, il obtient une réponse normale en moins de 7 jours.

CARREON (14) de même, chez 3 sujets ayant reçu 37 à 75 mg/jour de corticoïdes pendant une durée de 2 ans 1/2 à 7 ans constate une réponse inférieure à la normale lors du 1er test à l'ACTH IV fait 3 à 6 jours après la fin du traitement. Mais après une injection biquotidienne d'ACTH gel pendant 4 à 5 jours, un nouveau test donne une réponse normale chez les 3 sujets.

De même SANDBERG (77) qui pratique chez 6 sujets soumis à une longue corticothérapie une stimulation par 40 UI d'ACTH IV en 6 h. obtient 5 réponses nettement inférieures à celles de sujets normaux, l'un d'eux subit un 2è test au terme de l'administration quotidienne d'ACTH IM pendant 4 jours : la réponse est alors normale.

Des constatations semblables ont été faites également par FREDELL (35), LARZELERE (54), CHRISTY (18) et d'autres auteurs non cités ici.

Enfin, dans un certain nombre de travaux, cette insuffisance surrénale fonctionnelle n'apparaît même pas, une stimulation répétée par l'ACTH succédant immédiatement au traitement corticoïde :

- ainsi chez les 38 malades de TREADWELL (89), dont 22 ont été traités plus de 30 mois, une injection de 40 U. d'ACTH pendant 4 jours après l'arrêt de la corticothérapie fait apparaître 38 fois une réponse surrénale normale.

PICKICHNY (69) de même, chez 8 malades traités par 12,5 mg/jour de prednisone de 5 mois à 7 ans et qui reçoivent à l'issu du traitement corticoïde des injections répétées d'ACTH retard, observe 7 fois une ascension normale des 17 OH urinaires. Mais la date des recueils urinaires et la durée de l'ACTH thérapie ne sont pas mentionnées.

Enfin, AMATRUDA(1) chez 10 sujets recevant 30 mg de prednisone par jour et 40 u. d'ACTH tous les 2 jours pendant 5 à 6 mois, l'ACTH étant

poursuivie 4 jours après l'arrêt des corticoïdes, obtient des réponses du cortisol plasmatique à une perfusion de 25 U d'ACTH semblables à celles qu'il observait avant la mise en route du traitement :

- Ascension de 15,6 à 32,9 µg/100 ml avant traitement,
  de 10,3 à 31,4 µg/100 ml après traitement.

Au terme de l'analyse de ces observations cliniques, histologiques et biologiques, il apparaît que les corticothérapies prolongées entraînent un déficit fonctionnel du cortex surrénalien transitoire, la reprise spontanée d'une activité normale de celui-ci se situant dans un délai variable selon les auteurs situé dans les 20 premiers jours pour la plupart d'entre eux.

Nos résultats semblent indiquer que ce délai est d'environ 3 semaines à la suite de corticothérapies modérément prolongées (durée moyenne du traitement : 62 jours) et de posologie élevée (dose quotidienne moyenne : 1,23 mg par kg et par jour).

oOo

II - Retentissement de la corticothérapie prolongée sur la fonction hypophysaire corticotrope.

Nous commenterons d'abord nos résultats :

- Les taux plasmatiques d'ACTH que nous avons observés se révèlent nettement abaissés pour une période de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement corticoïde (tableau n° 2). Comme dans le groupe témoin de sujets normaux, les variations individuelles sont grandes : ainsi nous obtenons un chiffre normal de 0,25 dès la 48ème heure et à l'inverse des taux non détectable dans la 4ème semaine. La comparaison du taux moyen à celui de sujets normaux est cependant significative : chez nos malades la valeur moyenne de l'ACTH plasmatique est de 0,14 $\pm$ 0,01 mU/100 ml la 1ere semaine, alors que chez les sujets témoins, rappelons le, elle est de 0,21 $\pm$ 0,01 dans les 76,6 % de plasmas détectables, et de 0,19 après introduction dans le total des 23,4 % non détectables, exprimés par leur valeur maxima possible (courbe n° 4).

Ce taux reste abaissé de façon durable, puisque l'on obtient encore une moyenne de 0,14 $\pm$ 0,04 aux 3è - 4è semaines.

Ces résultats, là encore doivent être comparés aux données de la littérature - Malheureusement elles sont restreintes : en effet la sensibilité de la plupart des méthodes actuellement utilisées pour doser l'ACTH plasmatique est telle que la teneur du plasma des sujets normaux est difficilement détectable et déterminable. Nous rappellerons brièvement ces méthodes et les valeurs obtenues chez le sujet normal.

BETHUNE (7) extrayant l'ACTH du plasma à l'oxycellulose trouve un taux compris entre 0,5 et 1 mU/100 ml chez le sujet normal mais chaque dosage exige environ 100 cc de plasma.

COOPER (21) utilise la méthode de Lipscomb - Nelson chez le rat et donne des valeurs comprises entre 0,6 et 0,9 mU mais ne peut détecter l'ACTH que dans 33 % des cas.

VANCE (90) par la même méthode obtient des chiffres semblables : 0,8 à 1,0 avec un taux de 66 % de plasma détectable.

NEY et LIDDLE (67) par la même méthode mais extrayant l'ACTH à partir de grosses quantités de plasma (## 240 ml) obtiennent des taux de 0,1 à 0,59

Si ces études permettent d'apprécier la valeur de la méthode que nous utilisons, elles n'ont été que très rarement appliquées à l'étude des variations d'ACTH en fin de corticothérapie. Seul GRABER et coll (41) ont étudié ce problème. Nous avons déjà fait mention de ce travail à propos de l'exploration de la fonction surrénalienne. Nous rappelons qu'il porte sur 14 sujets : 8 ayant présenté un syndrome de Cushing lié à une tumeur, opérés, et 6 ayant été soumis à une longue corticothérapie de 1 à 10 ans, diminuée progressivement en 1 à 4 semaines avant l'arrêt.

Ces malades sont suivis sur une période de 1 à 9 mois. Durant le 1er mois, les auteurs constatent que malgré des taux bas de 17 OH dans le plasma les taux d'ACTH plasmatiques sont bas :inférieurs à 0,10 mU/100 ml pour 11 des 12 dosages, la normale se situant entre 0,1 et 0,4 mU/100 ml de plasma. A cette période les sujets ont d'une part des surrénales relativement incapables de répondre à l'ACTH, d'autre part, une hypophyse incapable de répondre au déficit en corticostéroïdes plasmatiques.

Du 2è au 5è mois, le taux d'ACTH plasmatique s'élève jusqu'à un taux normal et même supérieur à la normale : 9 des 14 déterminations de cette période sont supérieures à 1 mU/ 100 ml.

Du 6è au 9è mois, quelques taux plasmatiques sont encore supranormaux. Tous les dosages effectués après 9 mois donnent des valeurs normales.

Cette étude appelle plusieurs remarques :

- d'une part, elle est beaucoup plus prolongée que la nôtre et nous ne pouvons confronter nos résultats qu'à la période initiale de ce travail.

- d'autre part, les sujets ont subi au moins un an, une mise au repos totale de l'axe hypophyso-surrénal, ce qui n'a pas été le cas de la plupart de nos malades.

- enfin, comme nous l'avons déjà signalé il est regrettable que soient réunis dans une même étude des groupes de malades différents.

Néanmoins malgré ces restrictions nous constatons que nos résultats sont dans l'ensemble voisins de ceux de GRABER. Les valeurs observées par lui lors du 1er mois sont toutefois légèrement inférieures aux nôtres :

- 11 déterminations sur 12 sont $< 0,10$ mU chez Graber,

- 12 des 29 dosages que nous avons réalisés pendant la même période sont $\leqslant 0,11$, la valeur moyenne étant de 0,14 mU/100 ml.

- L'exploration dynamique de la fonction hypophysaire par la métopirone

Dans l'ensemble nos résultats confirment l'inertie hypophysaire et son caractère durable.

Nous envisagerons successivement :

- le principe du test à la métopirone,
- nos résultats urinaires
- nos résultats plasmatiques
- les données comparatives de la littérature.

1 - Le principe du test à la métopirone a été exposé par LIDDLE (57-58), Le Su 4885 ou 2-méthyl-1-2 bis (3 pyridyl)-1-propanone inhibe la 11 beta hydroxylation; en conséquence, le 11 désoxycortisol (composé S) tend à remplacer le cortisol dans l'excrétion surrénalienne, mais le composé S n'étant pas un réel inhibiteur de la secrétion d'ACTH, la chute du taux du cortisol entraîne une augmentation de la secrétion d'ACTH d'où une augmentation de la se-

crétion surrénalienne de 11 désoxycorticostéroïdes. Le composé S et ses métabolites donnent une réaction positive à la réaction de Porter et Silber et sont donc dosés par cette méthode avec les 17 OH

2 - Nos résultats urinaires :

C'est par la méthode de Porter et Silber qu'ont été dosés les 17 OH urinaires de nos malades.

On conçoit que leurs variations n'ont de réelle valeur que si l'on connait l'état du fonctionnement du cortex surrénal. Nous regrettons de n'avoir pu pratiquer ces deux explorations chez plusieurs de nos enfants, pour des raisons techniques.

Les tableaux n° 5 et 6 donnent les résultats de cette épreuve.

3 - Les résultats plasmatiques (courbe n° 5) avant et après métopirone permettent d'objectiver directement les possibilités de libération d'ACTH par l'antéhypophyse. L'exploration de 11 sujets témoins nous permet d'affirmer que les réponses obtenues chez nos 6 malades ont été nulles dans les 4 cas étudiés la première semaine, faible dans 1 cas exploré au 22ème jour, normal chez un autre ayant subi l'épreuve à la métopirone au 23ème jour après l'arrêt du traitement.

D'autre part, l'un de ces sujets (cas 31) est étudié successivement au 5è et au 22è jour de l'arrêt thérapeutique. L'élévation d'ACTH nulle lors du 1er test, est franche lors du second, le taux d'ACTH passant de 0,21 mU/100 ml de plasma avant l'épreuve à 1,9 mU après.

Si l'inhibition de libération d'ACTH paraît manifeste dans les premières semaines qui suivent la suspension d'un traitement corticoïde prolongé, le nombre restreint des études complètes ne permet pas de situer le délai nécessaire à la récupération d'une réactivité normale.

4 - Confrontation aux données de la littérature :

Depuis l'introduction du test à la métopirone dans les techniques d'exploration hypophysaire, nombreux sont les auteurs qui l'ont utilisée dans les bilans de fin de corticothérapie.

A - Pour les uns, le traitement corticoïde paraît peu modifier les réponses au test.

Il s'agit en règle d'études indirectes appréciant l'élimination des stéroïdes urinaires ou le taux des corticoïdes plasmatiques, très rarement d'études directes de l'ACTH.

a) Des études des réponses urinaires ont été menées par :

HOLUB (44) qui chez 4 sujets traités respectivement 24 jours, 2, 5 et 10 ans pratique un test à la métopirone le 3è jour après la dernière prise de cortisone, après avoir relancé la surrénale par 2 à 4 injections d'ACTH les derniers jours du traitement. La réponse jugée sur les variations des 17 CO urinaires, est trouvée :

- normale dans 3 cas,
- nulle dans le 4ème : il s'agissait d'un sujet traité 10 ans à la dose de 100 mg/j. de cortisone.

- LOUYOT (61) qui étudie les 17 OH urinaires (la technique de dosage n'est pas citée) avant et après la prise de 3 g. de métopirone une semaine après l'arrêt du traitement et 2 à 3 jours après quelques injections d'ACTH, chez 15 adultes. Il obtient :

- 9 réponses normales (il exige une augmentation de 7 mg pour les qualifier ainsi);
- 3 réponses faibles,
- 3 réponses nulles, alors que l'élimination après ACTH s'était montrée normale.

Des 6 réponses faibles ou nulles, 5 sont trouvées chez les sujets ayant subi les traitements les plus prolongés, plus de 50 mois.

- FLEISHMAN (32) chez 15 sujets traités de 6 mois à 4 ans 6 mois à doses modérée, trouve 15 fois une réponse des 17 OH urinaires à la métopirone comparable à celle de 4 sujets témoins.

- De même SOLEM (80) dosant les 17 OH urinaires par la méthode de Nelson et Samuels modifiée par EIK-Nes, au 4è jour de l'arrêt thérapeutique chez 5 malades, trouve 4 réponses normales ou à la limite inférieure de la normale, 1 abaissée; le taux moyen chez ces malades passe de 5,22 mg/24 h à 13 mg après métopirone.

Certes, si la durée des traitements est supérieure à la moyenne des nôtres, la posologie est moindre : 10 mg/jour.

b) - Parmi les réponses plasmatiques aux tests à la métopirone effectués après arrêt de la corticothérapie, jugés normales, nous trouvons les travaux de :

- ROE et coll (73):chez 6 sujets traités de 4 semaines à 6 ans, la fonction corticotrope hypophysaire est explorée 5 jours après la dernière prise de cortancyl par 5,5 g de métopirone, les 17 OH plasmatiques (dosés par la méthode de Peterson) s'élèvent dans les 6 cas, la moyenne d'augmentation étant de 21 µg/100 ml. L'élévation des 17 OH urinaires (méthode de Norymbeski) est proportionnellement moindre.

Il faut noter que l'augmentation constatée ici vient de ce que le composé S accumulé à la suite du blocage de la 11 beta-hydroxylation est dosé avec les 17 OH plasmatiques, alors qu'il ne l'est pas avec la technique de De MOOR que nous utilisons pour la détermination du cortisol.

Enfin, dans une étude, c'est à la suite du dosage de l'ACTH plasmatique avant et après épreuve que la réponse corticotrope hypophysaire a été jugée normale.

Il s'agit du travail de MEAKIN (63): chez 16 malades atteints pour 14 d'entre eux de polyarthrite chronique et traités de 3 semaines à 7 ans, il pratique un test à la métopirone (4,5 g); le fonctionnement du cortex surrénalien

étant vérifié par un test à l'ACTH (25 unités IV en 8 h. pendant 2 jours), séparé par un délai de 2 jours, soit avant, soit après l'épreuve au Su 4885. L'ACTH plasmatique est dosé par la méthode de Nelson et Humes chez le chien hypophysectomisé, s'avère non détectable dans les 16 plasmas avant métopirone, mais le devient dans 6 cas, après épreuve. Les chiffres donnés sont compris entre 4 et 12 mU/100 ml.

L'ensemble des tests est pratiqué dans un délai de 7 jours à 18 mois après l'arrêt du traitement.

Cette étude appelle un certain nombre de critiques :

- les tests ayant donné une élévation de l'ACTH plasmatique se situent 18, 21 et 24 jours après la fin du traitement pour 3 d'entre eux, 1, 3 et 17 mois après pour les 3 autres, donc à une date plus tardive que les nôtres.

- la même épreuve effectuée chez 6 sujets témoins n'a permis de doser l'ACTH plasmatique après métopirone que dans 1 seul cas;

- enfin, surtout la sensibilité de la méthode utilisée par MEAKIN est très médiocre : la dose-seuil est en effet de 1 à 2 mU.

B - A côté de ces études tendant à montrer une réactivité corticotrope hypophysaire normale après de longues corticothérapies, d'autres auteurs ont abouti à la conclusion qu'elle était au contraire déprimée et ceci pendant un temps variable.

La plupart de ces études comportent l'analyse des 17 OH plasmatiques et urinaires, dans aucun cas l'ACTH n'a été dosée dans le plasma avant et après métopirone.

TREADWELL (89) étudie 41 sujets. Ceux-ci reçoivent une injection quotidienne d'ACTH les 4 jours suivant l'arrêt de la corticothérapie.

Au 7è jour de l'arrêt thérapeutique, 4,5 g de métopirone sont administrés. Est considérée normale une élévation de 100 % du taux de base des 17 OH urinaires à condition qu'elle soit supérieure à 10 mg en valeur absolue.

Les auteurs obtiennent :

- 14 réponses positives : elles sont le fait des sujets traités moins de 15 mois.

- 27 réponses négatives : il s'agit de sujets traités plus de 35 mois.

Auparavant le fonctionnement surrénal a été vérifié chez 38 sujets, tous ont montré une réponse normale à l'ACTH.

Chez 2 des 27 sujets ci-dessus, l'administration de métopirone est poursuivie respectivement 2 et 3 jours: les résultats sont inchangés. Il n'a pas été pratiqué d'épreuves plus tardives.

CRISTOL et coll. (17) au terme de 2 séries d'expériences concluent :

- d'une part à la perturbation de la réponse hypophysaire dans 3 cas étudiés après une corticothérapie de 1 à 5 mois, encore qu'une réponse faible à un test à l'ACTH antérieur gène l'interprétation du test au Su 4885

- d'autre part à la persistance de cet état d'hyporéactivité hypophysaire : sur 6 sujets ayant subi un test hebdomadaire à la métopirone pendant 4 semaines, 1 seul récupère une activité normale, cela à la 2è semaine.

LIDDLE et coll. (58) commentant l'intérêt pratique de l'épreuve à la métopirone précisent que ce test effectué dans les 48 h. suivant un traitement de 15 à 30 mg de prednisone donne une réponse régulièrement nulle, alors que de plus petites doses n'entraînent qu'une suppression partielle de la réponse, ceci même pour des cures courtes de corticoïdes.

DANOWSKI (25) trouve une réponse très faible à la métopirone chez 7 malades au 27è mois d'un traitement composé successivement d'hydrocortisone (20 puis 10 mg / j) et de dexaméthasone (0, 75 mg/j) . Il argue d'un test à l'ACTH normal au 36è mois pour incriminer un hypofonctionnement pituitaire à l'origine de cette réponse basse. Les mêmes sujets ont une réponse normale à un second test à la métopirone pratiqué 5 semaines après arrêt du traitement.

Il faut noter :

- que le premier test est fait sous traitement, ce qui le rend d'interprétation plus difficile,

- que l'auteur ne précise pas ce qu'il entend par réponse normale.

Explorant 11 adultes traités par 300 mg d'hydrocortisone pendant 30 jours, les mêmes auteurs obtiennent une réponse normale au test à la métopirone à la 4è semaine après l'arrêt thérapeutique.

Un délai de récupération plus long est observé par :

- FARMER (30) qui obtient un test normal à la 10ème semaine, alors qu'une première épreuve était faible à la 6ème semaine (mais là encore la réponse faible à un test à l'ACTH antérieur rend ce résultat discutable).

- JANCHES (47) qui obtient une réponse normale 6 semaines après l'arrêt brusque d'un traitement prolongé, alors qu'un premier test, peu après l'arrêt avait donné une réponse faible, mais l'état du fonctionnement surrénalien n'avait pas été précisé.

Au total, on voit combien il est souvent difficile d'interpréter ces études indirectes de la fonction corticotrope hypophysaire. Qu'il s'agisse du dosage des stéroïdes plasmatiques ou urinaires la réponse au test à la métopirone n'a de réelle valeur que si l'on connait exactement la réactivité surrénalienne. Bien souvent, celle-ci n'est qu'imparfaitement étudiée. Nous-mêmes n'avons pu pratiquer une stimulation de contrôle à l'ACTH dans un bon nombre de nos observations. Même une fois vérifié le bon fonctionnement cortico-surrénalien, il s'avère que les avis diffèrent sur la qualité de la réponse hypophysaire.

Il nous paraît que l'étude de l'ACTH plasmatique que nous avons effectuée au cours de 6 tests nous autorise à penser qu'il existe un déficit de libération d'hormone corticotrope lors de la baisse du cortisol sanguin entraîné par la métopirone. Ce déficit est encore partiel dans un cas étudié au 22ème jour de l'arrêt de la corticothérapie.

oOo

INTERPRETATION

La synthèse de nos divers résultats nous amène à constater qu'à côté d'une inhibition temporaire du cortex surrénal, il existe un déficit de l'activité corticotrope hypophysaire.

L'association de taux bas de cortisol et d'ACTH plasmatiques est, avant toute étude dynamique, un argument pour penser qu'il existe une réactivité hypophysaire diminuée : en effet le mécanisme du rétro-contrôle à action négative du cortisol sur l'ACTH (Feed-back negatif) est l'un des éléments de régulation de la secrétion de l'hormone corticotrope. Le siège primaire de cette régulation est encore hypothétique, peut être hypothalamique (DAVIDSON - 26). Les taux bas de l'ACTH plasmatiques des syndromes de Cushing causés par une tumeur surrénale, le taux élevé des Addisoniens en sont des illustrations connues.

Des taux de cortisol voisins de ceux que nous observons chez nos malades après corticothérapies et les taux correspondants d'ACTH plasmatiques observés chez des Addisonniens par le Professeur GIRARD et ses collaborateurs dans le laboratoire du Professeur MOZZICONACCI, sont reportés dans le tableau suivant.

On voit que le taux d'ACTH est considérablement élevé en réponse à des taux abaissés de cortisol.

Sujets	Age	Cortisol en µg/100 ml	ACTH mU/100 ml
GUIG.. Chris.	5	4, 1	8
GUIG. Michel	13 1/2	10, 9	2, 7
GROS	11	4, 2 8, 4	2 3, 6
LEB..	17	10, 2 11, 5	7 12, 8
LET...	20	18, 1	1, 9
THIB..		2, 4	7

Taux du cortisol et de l'ACTH plasmatique
chez 6 sujets addisonniens

L'élévation nulle ou faible de l'ACTH plasmatique lors des épreuves à la métopirone même tardive nous paraît être un second argument en faveur d'une inertie hypophysaire durable.

Mais, si nous constatons un défaut de libération d'ACTH lors d'une sollicitation qui, chez le sujet normal, entraîne une élévation de l'ACTH circulante, notre étude ne nous permet pas d'en induire le mécanisme pathogénique, ni de présumer de la réponse hypophysaire à des sollicitations de nature différente.

Un certain nombre d'éléments recueillis dans les observations de la littérature semblent confirmer cette participation hypophysaire.

1 - Dans le domaine de l'observation clinique, certains sevrages cortisoniques difficiles laissent penser qu'il existe une inertie pituitaire durable : tels les cas récemment rapportés par MIROUZE (64).

- celui d'un malade recevant depuis 7 ans une dose $\geq$ 15 mg de prednisone. A l'arrêt du traitement des injections répétées d'ACTH parviennent à entraîner une élévation satisfaisante des 17 OH plasmatiques, mais tout essai d'interruption de l'ACTH les fait immédiatement baisser et oblige à reprendre le traitement.

- chez deux autres malades traités 4 et 8 ans, il fut également impossible d'arrêter la corticothérapie.

ROBINSON (72) observe un fait semblable chez un sujet soumis 44 mois à un traitement par les corticoïdes constitué par de la dexaméthasone pour les 18 derniers mois. Soixante heures après l'arrêt de celle-ci les 17 OH plasmatiques sont effondrés à 1,8 µg/100 ml de plasma, ils s'élèvent à 39 µg après 5 jours d'ACTH pour retomber à 2 µg après l'arrêt de l'hormone corticotrope, obligeant à reprendre la thérapeutique corticoïde. La nature de la corticothérapie représentée ici par le dexaméthasone dont on connaît le pouvoir freinateur (JAYLE - 48, BRICAIRE -13) est peut être en partie responsable du caractère durable de cette inertie hypophyso-surrénale.

Des cas analogues ont été rapportés également par MONSAINGEON (35) BIERICH, (8), CARREON - (14).

En dehors des tests à la métopirone déjà analysés, on a tenté d'utiliser des stimulations de mécanisme différent pour apprécier la réactivité hypothalamo-hypophysaire. Les résultats, encore assez peu nombreux, sont divergents.

Test à l'insuline associé au dosage du cortisol plasmatique. Dans les 7 cas étudiés par AMATRUDA (1) (sujets ayant reçu corticoïdes + ACTH) cet auteur constate :

- une sensibilité légèrement diminuée à l'insuline et qui apparaît sur la courbe de glycémie.

- une réponse normale à l'hypoglycémie,

- enfin une élévation du cortisol plasmatique après insuline, semblable à celle de sujets témoins, ce qui tendrait à montrer que le système hypo-

thalamo-hypophysaire est intact. Mais l'auteur fait lui même remarquer qu'un stress modéré comme une hypoglycémie insulinique n'est peut être pas suffisant pour démasquer une insuffisance hypophyso-surrénale latente.

Des tests aux pyrogènes ont été également pratiqués. ARNOLDSSON et HELANDER (3) étudient 4 jours après l'arrêt du traitement les taux des 17 OH urinaires (dosés par la méthode de Norymbeski) et sanguin (dosés par la technique de Eik-Nes) avant, pendant et après un choc pyrogène chez 11 asthmatiques adultes traités 3 ans par 5 à 10 mg de prednisone, et chez 11 témoins : les résultats sont semblables dans les 2 séries tant pour les éliminations urinaires que pour les taux sanguins, ces derniers atteignent :

- 13,6 µg/100 ml chez des sujets bien portants
- 14,6 µg/100 ml chez les malades non traités
- 12,6 µg/100 ml chez les malades traités par corticoïdes.

FARMER (30) de même, fait subir dans un délai de 2 jours à 10 semaines après l'arrêt de la corticothérapie un choc pyrogène à 6 malades et étudie la variation des 17 OH plasmatiques. Il observe 3 réponses faibles, 2 réponses normales, 1 réponse à peu près nulle. Chez un des sujets, la réponse au pyrogène est normale alors qu'elle est faible après métopirone. Chez un autre, la réponse est faible dans les 2 premières semaines, mais normale à la 6ème semaine après la fin du traitement. Ces résultats feraient donc envisager une altération du système hypothalamo-hypophysaire, encore faudrait-il être sûr du bon fonctionnement surrénalien dans chacun des cas où la réponse est faible ou nulle, ce qui n'est pas noté dans l'observation.

En effet ces différents moyens d'exploration de la réactivité hypothalamo-hypophysaire se heurtent au fait que, là encore, on apprécie en règle la libération d'ACTH par son reflet sur la secrétion des stéroïdes surrénaux. Le test à la métopirone apparaît pour KAPLAN (49) comme l'un des plus maniables en même temps que des plus fidèles.

2 - Sur le plan anatomo-pathologique, le retentissement hypophysaire des longues corticothérapies a donné lieu à de nombreuses études.

BENNET (5) chez 77 sujets ayant reçu de la cortisone ou de l'ACTH ou les deux, trouve dans un cas seulement le poids de l'hypophyse diminué. Les seules cellules altérées sont les cellules basophiles, ce qui explique que le poids de la glande ne soit pas modifié, puisqu'elles représentent 8 % de son contenu cellulaire. Cet auteur note une perte des granulations basophiles, à un degré de plus un aspect de hyalinisation avec parfois des vacuoles paranucléaires; toutes les cellules présentent la même atteinte.

Dans l'ensemble ces modifications sont parallèles à l'atrophie surrénalienne. Elles sont plus intenses chez les sujets ayant reçu de l'ACTH. Il semble que ces aspects soient réversibles.

SALASSA (75) à l'autopsie de sujets morts dans les suites immédiates d'un traitement corticoïde prolongé constate également une hyalinisation des cellules basophiles de l'anté-hypophyse.

Toutefois, TUCHMANN - DUPLESSIS (86) observe chez des rats recevant des traitements massifs de cortisone une augmentation de volume de l'hypophyse et des cellules basophiles.

Enfin quelques déterminations directes de l'ACTH au niveau de l'hypophyse ont été réalisées :

3 - FARRELL et LAQUEUR (31) ont tenté de déterminer le contenu hypophysaire en ACTH chez 3 chiens témoins et chez 3 autres traités par la cortisone respectivement 14, 44, et 71 jours (l'ACTH étant dosée par la méthode de Sayers). Ils constatent dans tous les cas une diminution considérable de la teneur en ACTH. Celle-ci s'abaisse à 54 % chez l'animal traité 14 jours, à moins de 9 % après traitement de 44 jours, à moins de 6 % après traitement de 71 jours, ce qui est interprété par les auteurs comme le reflet d'une diminution de synthèse de l'hormone.

Par contre HOLUB et coll. (54) évaluant l'ACTH contenue dans l'hypophyse de 5 sujets décédés au cours d'une longue corticothérapie trouvent 4 fois un taux semblable à celui de 12 sujets normaux, 1 seule fois un chiffre

abaissé. Ce malade avait été traité 10 mois par de fortes doses de cortisone. A cette baisse de l'ACTH s'associait une modification des cellules basophiles.

Au total si une insuffisance surrénale fonctionnelle secondaire aux traitements prolongés par les corticoïdes paraît reconnue par la plupart des auteurs, la participation d'une inhibition hypophysaire à son origine, est diversement appréciée, la divergence des avis provient en partie de ce qu'on n'explore qu'indirectement cette fonction.

La détermination de l'ACTH plasmatique et la constatation d'un taux abaissé spontanément et après sollicitation par le Su 4885 nous paraissent des arguments directs valables en faveur d'une diminution durable de libération de l'hormone corticotrope par l'hypophyse après les corticothérapies prolongées.

oOo

APPLICATIONS PRATIQUES

1 - Au terme de ces constatations, on peut se demander si les injections d'ACTH en fin de traitements de longue durée par les corticoïdes présentent une réelle utilité.

Certes l'ACTH exogène raccourcit le délai de récupération d'une fonction surrénale normale. Son administration a été préconisée par de nombreux auteurs : CRABBE et MEAKIN, (23), COSTE, (22) GRISLAIN, (42) afin de réactiver une glande surrénale quiescente, tout en sachant qu'elle ne pouvait rien sur le blocage hypothalamo-hypophysaire.

Les données de la littérature et nos propres résultats tendent à montrer que l'insuffisance surrénale fonctionnelle secondaire aux corticothérapies prolongées est la plupart du temps réversible spontanément dans un délai de 3 semaines, parfois moins.

Dans les cas où la récupération spontanée n'apparaît par le réveil surrénal entraîné par des injections d'ACTH est transitoire : dès l'arrêt de la stimulation, l'insuffisance surrénale se manifeste à nouveau par suite d'une insuffisance de la commande hypophysaire. L'administration d'ACTH exogène dans ces cas est donc de peu d'utilité. Peut être même contribuerait-elle au maintien de l'inertie anté-hypophysaire.

Les travaux de KITAY et HOLUB(50) ont montré que l'injection quotidienne d'ACTH pendant une semaine à des rats normaux entraînait une augmentation de 95 % de la teneur en ACTH de l'hypophyse. La même élévation est obtenue chez des animaux surrénalectomisés, ce qui suggère une

médiation non surrénale. Enfin, la comparaison des teneurs hypophysaires en ACTH après stress (représenté par une brûlure) fait apparaître une diminution importante de la teneur hypophysaire en ACTH chez des rats témoins alors qu'elle est nulle chez des rats traités par ACTH gel pendant 8 jours, ce qui suggère une absence de libération de l'ACTH endogène chez les animaux traités.

Au terme d'une étude réalisée sur 472 rats, STARK et coll (82) pensent également que l'injection répétée d'ACTH inhibe la secrétion d'ACTH endogène. Ils apprécient celle-ci d'après l'étude chromatographique et spectrophotométrique des corticoïdes sanguins.

Chez l'homme, REED et coll. chez 19 sujets soumis à une longue ACTH-thérapie observent alors d'un test à la métopirone pratiqué 48 h. après la dernière injection d'ACTH une absence d'élévation voire une diminution des 17 OH plasmatiques; dans un cas un fractionnement des métabolites urinaires des stéroïdes est réalisé : il révèle une élimination insuffisante de tétrahydro S qui suggère une diminution de la réponse hypophysaire.

MONSAINGEON (65) a rapporté récemment une illustration de ces faits : chez une femme traité e depuis 3 ans par les corticoïdes tout essai d'arrêt du traitement se soldait par un échec : un traitement par l'ACTH retard IM est prescrit pendant 7 mois à la dose de 40 U/24 h à 40 u/36 h. De la suspension de ce traitement survient le même tableau d'insuffisance surrénale, un essai de stimulation hypothalamo-hypophysaire par choc pyrogène s'avère inefficace. Un autre essai par la création d'un abcès de fixation est couronné d'un succès durable.

Au total, plus que le cortex surrénal c'est le système hypothalamo-hypophysaire qu'il paraîtrait souhaitable de pouvoir stimuler de manière efficace, dans la période qui suit les corticothérapies prolongées.

2 - Le retentissement de la durée et de la dose thérapeutique sur le degré d'inhibition hypophyso surrénale.

Nous avons rassemblé dans les tableaux des pages et nos résultats envisagés sous cet angle. Bien que le nombre de sujets figurant dans les différentes catégories soit limité, il nous semble pouvoir dire que lors des traitements prolongés (de plus de 100 jours) nous observons les chiffres les plus bas de cortisol et d'ACTH plasmatiques; de même les posologies les plus élevées (plus de 2 mg/kg/j/) sont celles des enfants aux taux de cortisol les plus bas.

Les publications que nous avons analysées concernent le plus souvent des adultes, traités pour des affections chroniques par des doses proportionnellement bien moindres que celles des enfants que nous avons étudiés. Ceci rend la comparaison difficile.

Toutefois BIERICH (8) dont le travail, déjà cité, concerne 21 enfants d'âge et de traitement semblable aux nôtres, constate également que ceux qui ont été soumis aux longues corticothérapies sont ceux qui ont les taux les plus bas de 17 OH plasmatiques et les réponses les plus faibles au test à l'ACTH

De même TREADWELL et coll. (89) GAUCHER (37) chez des adultes observent une influence certaine de la durée du traitement sur les réponses au test à la métopirone.

CHIUMELLO (16) dans une étude sur des nourrissons traités par corticothérapie constate que l'inhibition hypophyso-surrénale commence à partir d'une dose totale de 100 mg de prednisolone pour être complète après une dose de 250 mg.

HOLUB (44), LANDON (53), de ANRADE (27), CREMER (24) ont également observé une influence nette de la posologie sur la qualité des réponses hypophyso-surrénaliennes après corticothérapie.

A l'inverse d'autres auteurs dont CHEVALLIER (15), ENGLEMAN (29) LARZELERE (54) FREDELL (35), jugent sans aucune influence et la dose et

la durée du traitement corticoïde. Mais le plus souvent il s'agit de posologies inférieures aux nôtres.

3 - Quant aux traitements discontinus, nos observations sont beaucoup trop limitées pour en tirer des conclusions. Nous nous bornons à constater que dans nos 2 cas les taux plasmatiques du cortisol et d'ACTH sont normaux et qu'un test à l'ACTH pratiqué chez l'un d'eux au 3è jour est également normal.

Une étude de HARTER et coll. (43) a été faite récemment chez des asthmatiques soumis les uns au traitement continu, les autres à un traitement discontinu. Ils constatent qu'après 1 mois de traitement discontinu (80 mg par jour pendant 1 jour sur 2) le test à l'ACTH donne une réponse normale.

D'autre part, chez les sujets traités depuis plus de 5 ans et répartis en 3 groupes :

A traitement continu de 10 à 20 mg/j

B traitement discontinu de 30 à 40 mg 1 jour sur 2

C traitement discontinu de 80 à 120 mg 1 jour sur 2

il observe que les meilleures réponses au test à l'ACTH sont obtenues dans le groupe B, et que celle du groupe C sont nettement supérieures à celles du groupe A pour une efficacité semblable.

GENOVA et coll. (38) insistent également sur l'intérêt de l'administration discontinue des corticoïdes, bien que leurs résultats soient moins homogènes : ils obtiennent 34,2 % réponses normales au test à l'ACTH pratiqué au 4è jour de l'arrêt thérapeutique chez 34 enfants et l'adulte sous corticothérapie discontinue. Peut être l'étude des 17 OH plasmatiques 1 h 1/2 après l'injection d'ACTH ne saisit-elle pas la réponse maxima de la surrénale.

GANS (36) également, dans une étude portant sur 5 enfants atteints de néphrose lipoïdique et traités par de grosses doses de corticoïdes 3 jours par semaine depuis 1 an, obtient chez les 5 sujets une réponse normale au test à la métopirone réalisé le 5è jour après la suspension thérapeutique.

DANOWSKI (25) observe également des réponses normales à l'épreuve au Su 4885 chez 9 sujets sur 10 soumis à un traitement discontinu prolongé.

Nos constatations bien que limitées à 2 cas sont semblables à celles de ces différentes études. Il semblerait que l'administration des corticoïdes 3 ou 4 jours consécutifs par semaine retentisse moins sur l'axe hypophyso-surrénal que les traitements continus.

oOo

CONCLUSIONS

Nous avons étudié le fonctionnement du couple hypophyso-surrénal dans les semaines qui ont suivi l'arrêt d'une corticothérapie prolongée chez 43 enfants et 1 adulte. Mis à part quelques cas particuliers, la plupart des enfants ont subi le même type de traitement (durée et dose). Nous avons obtenu les résultats suivants :

1 - Le taux du cortisol plasmatique modérément abaissé dans les premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement (7,8 ± 1,24µg/100 ml le 3è jour) s'élève progressivement passant d'une valeur moyenne de 10,92 ± 1,03 µg/100 ml la première semaine à 14,35 ± 1,65 la deuxième semaine et 16,23 ± 2,5 la troisième.

2 - Le taux d'ACTH plasmatique a été étudié dans 35 cas. Comparé aux valeurs observées chez des sujets normaux (0,21 mU ± 0,01 / 100 ml), il se révèle abaissé : moyenne 0,14 ± 0,01 mU/100 ml) la première semaine alors même que le taux de cortisol est abaissé. Un taux voisin (0,14 ± 0,04) est encore observé lors des troisième et quatrième semaines. Le nombre restreint des dosages tardifs ne nous permet pas de situer le retour à lanormale.

3 - Les tests à l'ACTH pratiqués chez 4 malades dans les 4 jours suivants l'arrêt du traitement donnent une réponse nulle.

Sur 7 tests réalisés du 5è au 16è jour, 5 donnent une réponsenormale, 2 une réponse faible.

Il semble donc que la réactivité surrénalienne à une stimulation maxima par l'ACTH soit inhibée de façon assez brève.

4 - Enfin 19 tests à la métopirone ont été réalisés dans les 4 premières semaines après le traitement afin d'apprécier la réactivité hypophysaire à une chute transitoire du taux du cortisol plasmatique : la comparaison des résultats urinaires avec ceux d'un nombre semblable de sujets normaux fait apparaître un défaut très net de réponse. Pour tenter de préciser l'origine hypophysaire de cette absence de réponse, dans 6 cas l'ACTH plasmatique a été dosé avant et après épreuve. Dans 5 d'entre eux, l'élévation d'ACTH a été nulle ou très faible par rapport à celle de sujets normaux. La seule réponse normale a été obtenue à la 4ème semaine après l'arrêt du traitement.

Ainsi cette étude a contribué :

1 - à confirmer la dépression de la réactivité surrénalienne et des facultés de mise en jeu du système hypophyso-surrénal secondaire aux corticothérapies prolongées.

2 - à montrer qu'elle semble relever pour une part importante d'une inhibition de la fonction corticotrope hypophysaire.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. MOZZICONACCI

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMATRUDA, T.T., HOLLINGSWORTH, D.R., D'ESOPO, N.D. UPTON V. and BONDY, P.K.

A study of the mechanism of the steroïd . with drawal syndrom. Evidence for integrity of the hypothalamic pituitary adrenal system
J. Clin. Endoc. 2O : 339, 1960

2 - ANDERSON, E., KJERULF, K.

Adrenal cortical function during steroïd therapy
Acta Med. Scand. 169, 577, 1961

3 - ARNOLDSSON, H. and HELANDER, E.

The reaction of the pituitary adreno cortical system to stress after prolonged corticosteroïd therapy
Acta Med. Scand. 173, 769, 1963

4 - BATZENSCHLAGER A., WEILL-BOUSSON M. et FIEVEZ M.

Atrophies surrénaliennes - Etude anatomo clinique de 63 observations
Sem. Hop. (Paris) 3/1, 173, 1965

5 - BENNET, W.A.

Histo pathologic changes in the adrenal and anterior hypophysis in patients treated with cortisone
J. Bon. and Joint Surg. 36 A, 867, 1954

6 - BERTRAND J., MAITREPIERRE J., et LORAS B.

Etude de la réponse surrénalienne à l'ACTH après traitement prolongé par la delta cortisone associée ou non à l'ACTH retard ou à la testostérone.
Rev. Franc. d'Etud. Clin. Biol. 7, 684, 1960

7 - BETHUNE J.E., DESPOINTES R.N., ANTONIADES H.N., NELSON D.N.

Corticotropic activity of human plasma constituents
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 97, 69, 1958

8 - BIERICH J.R., KERSTEN L., MARUEKTAD J.

Plasma corticostéroïds ant their responseness to cortocotrophism after long term therapy with corticosteroïds and corticotrophin
Acta Endocr. 31, 40, 1959

9 - BINOUX M.

Etude de l'activité corticotrope du plasma chez l'enfant
Thèse de Médecine, Paris 1964, 213, dact. 169 p.

10 - BINOUX M., GIRARD F., PHAM-HUU-TRUNG M.T., MOZZICONACCI P.

Etude de l'activité corticotrope du plasma chez l'enfant normal. Technique et résultats.
Ann. Ped. 6, 455, 1965

11 - BINOUX M., GIRARD F., MOZZICONACCI P.

Variations de l'activité corticotrope et du cortisol plasmatiques au cours du nycthémère et sous l'influence de la métopirone et de l'ACTH.
Ann. Ped. 6, 466, 1965

12 - BOULET-GERCOURT E.

Influence de la prednisone sur le fonctionnement des glandes surrénales
Thèse de Médecine, Paris 1957

13 - BRICAIRE H., LEPRAT J.

Les accidents métaboliques de la corticothérapie
Rev. Prat. 29, 3.159, 1960

14 - CARREON G.G., CANARY J.J., KYLE L.H.

Adrenocortical function after long term corticoïd therapy
J. Lab. and Clin. Med. 58, 235, 1960

15 - CHEVALLIER J., DELAVILLE G.

L'élimination des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxycstéroïdes urinaires au cours de divers types de traitements cortisoniques et son évolution dans le R.A.A. après l'arrêt du traitement hormonal.
Rev. Rhum. 31, 12, 1964

16 - CHIUMELLO G.

Trattamento protratto con corticosteroïdi ed inibizione dell'asse ipofizi surrene nell'infanzia
Pediat. (Napoli) 70, 1225, 1962

17 - CRRISTOL P., BADACH L. et Mme BADACH

L'exploration au Su 4885 après traitement par les corticoïdes
Ann. Biol. Clin. 21/3 287, 1963

18 - CHRISTY W.P., WALLACE E.Z., and JAILER J.W.

Comparative effect of prednisone and of cortisone in suppressing the response of the adrenal cortex to exogenous adrenotrophin
J. Clin. Endocr. 16, 1059, 1956

19 - CLAYTON B.E., EDWARDS R.W.H., RENWICK A.G.C.

Adrenal function in children
Arch. Dis. Child. 38, 49, 1963

20 - COHEN

An evaluation of efficacy and safety of steroïds administered continously for six or ten years.
Arch. Internat. Rhum. 5 : 507, 1962

21 - COOPER C.E., NELSON D.H.

ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients
J. Clin. Investing 41 1599, 1962

22 - COSTE F., BOUREL M., DELBARRE F.

Effets secondaires des corticoïdes exogènes sur l'axe hypophyso-surrénal.
Pathol. et Biol. 5, 397, 1962

23 - CRABBE J., MEAKIN J.W.

La fonction cortico-surrénale après traitement prolongé aux corticoïdes.
Ann. d'endocr. 22, 576, 1961

24 - CREMER G., BOUMEL M., COSTE F.

Variations du test de Thorn (éosinophiles) sous l'influence du traitement corticoïde
Rev. Rhum. et mal. ostéo-artic. 29, 81, 1962

25 - DANOWSKI T.S., BONESSI J., SABEH G., SUTTON

Probabilities of pituitary adrenal responsiveness after steroïd therapy
Ann. Int. Med. 61, 11, 1964

26 - DAVIDSON J.M. and FELDMAN S.

Cerebral involvement of the inhibition of ACTH secretion by hydrocortisone
Endocrinology, 72, 906, 1963

27 - DE ANRADE J.

Pituitary adrenocortical reserve during corticosteroïd therapy : a report on the metopyron test in ten patients taking long continued small doses
J. Clin. Endocr. 24 251, 1964

28 - DE MOOR P., RASKIN M., STEENO O.

Dosage fluorimétrique des 4-3 céto-11 hydroxycorticoïdes plasmatiques et urinaires libres
Ann. d'Endocr. (Paris) 21, 479, 1960

29 - ENGLEMAN E.P., KRUPP M.A., JOHNSON H.P., WELSH J.E. WRENN H.T. and KING W.R.

Adreno cortical function during continuous long term therapy with cortisone
Arch. Int. Med. 91, 1, 1953

30 - FARMER T.A., HILL S.R., ZITTMAN J.A., HEROLD J.W.

The plasma 17 hydroxycorticostéroïd response to corticotropin Su 4885, and liposaccharide pyrogen
J. Clin. End. Met. 21, 433, 1961

31 - FARRELL G.L. and LAQUEUR G.

Reduction of pituitary content of ACTH by cortisone
Endocrinology 56, 471, 1955

32 - FLEISHMANN E.B.

The use of metopiron tests for examinationof the functions ot the hypophysis corticoadrenal system in patients after sustained treatment with corticosteroïd hormones
In terap. Archiv. (Moska) 37/2, 75, 1965

33 - FORSHAM P.H. THORN G.W., FRAWLEY T.F. and WILSON J.W.

Studies on the functional state of the adrenal cortex during and following ACTH and cortisone therapy
J. Clin. Investig. 29, 812, 1950

34 - FRASER C.G., PREUSS F.S., and EIGFORD W.D.

Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy
J.A.M.A. 148, 1542, 1952

35 - FREDELL E.W., JOHNSON H.P., KRUPP M.A., ENGLEMAN E.P. and Mac GRATH A.K.

Adreno cortical function during long term cortisone therapy
Arch. Int. Med. 95, 411, 1955

36 - GANS L.H., ULSTROM N.A.,

ACTH production after an adrenal blocking agent; corticotropin production response to metapyrone
Am. J. Dis. Child. 104, 258, 1962

37 - GAUCHER A., LOUYOT P., BENOIT P., MONTET Y.

La fonction hypothalamo-hypophyso surrénale après corticothérapie prolongée étudiée par le test à la Métopirone
Rhumat. 16, 383, 1964

38 - GENOVA R., CARAMIA G., OLIVI O.

Effetti della terapia corticosteroïdea ciclica protungata sulla funzionalita surranalica nella nefrosi lipoïdea infantile
Minerv. Pediat. 29, 1105, 1964

39 - GERBEAUX J., COUVREUR J., BACULARD-BEAUCHEF A. et JOLY J.B.

Maladies infectieuses sous corticothérapie au long cours
Sem. Hop. 2, 61, 1963

40 - GIRARD F. et VANCE V.K.

Modification of Lips comb-Nelson bioassay for ACTH
Endocrinology 71, 325, 1962

41 - GRABER A.L., NEY R.L., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.

Natural history of pituitary-adrenal recovery following long term suppression with corticostéroïds
J. Clin. Endocr. Met. 25, 11, 1965

42 - GRISLAIN J.R., MAINARD R., et BUREAU O.

Les accidents de la corticothérapie
XIXè Congrès Assoc. Ped. Langue Fse. 1963,
L'exp. Scient - Editeur

43 - HARTER J., REDDY W.J., THORN

Studjes on an intermittent corticosteroïd dosage régimen
The New J. Of med. 19, 591, 1963

44 - HOLUB D.A., JAILER J.W., KITAY J.I., FRANTZ A.G.

Direct and indirect estimation of pituitary adreno corticotropin réserves in man following adrenal steroïd therapy
J. Clin. Endocr. 19, 1540, 1959

45 - HOLUB D.A., WALLACE E.Z. and JAILER J.W.

Pituitary adrenocorticotropin reserve in man following prolonged ACTH therapy
J. Clin. Endocr. Metab. 20, 1294, 1960

46 - INGLE D.J., HIGGINS G.M. and KENDALL E.C.

Atrophy of the adrenal cortex in the rat produced by administration of large amounts of cortin
Science 86, 245, 1937

47 - JANCHES M., GOLDBERG V., SEGAL L., JAIMOVICH L. CATOGGIO P., de la BALZE F.A.

Use of metopyrapone (Su 4885), in the study of pituitary adrenal response in patients under corticosteroïd treatment
J. Clin. End. Metab. 25, 534, 1965

48 - JAYLE M.F., DECOURT J., MAUVAIS-JARVIS P., MICHARD J.P.

Etude comparative du pouvoir inhibiteur des corticoïdes de synthèse sur la secrétion d'ACTH
Presse Med. 68/51, 1923, 1960

49 - KAPLAN N.M.

Assessmant of pituitary ACTH secretory capacity with metopirone
J. Clin. Endoc. 23, 953, 1963

50 - KITAY J.I., HOLUB D.A. and JAILER J.W.

Inhibition of pituitary ACTH release : an extra adrenal action of exogencus ACTH
Endocrinology 64, 475, 1959

51 - KRUSIUS F.E. and OKA M.

Effect of long term treatment with corticosteroïds on adrenocortical function. Studies in rheumatoïd arthritis in the light of the response of plasma free and total 17-21 dihydroxy 20 ketosteroïds to intravenous corticotropin . Ann. Rheum. Dis. 17, 184, 1958

52 - KYLE L.H., MEYER R.J., CANARY J.J.

Mechanism of adrenal atrophy in cushing syndrome due to adrenal tumor
New Engl. J. Med. 257, 57, 1957

53 - LANDON J., WYNN V., JAMES V.H.T. and WOOD J.S.

Adrenal response to infused corticotropin in subjects receiving glucocorticoïds
J. Clin. End. Metab. 25, 602, 1965

54 - LARZELERE R.G., BARTHOLD E.A., WILLETT F.M., FEICHTMEIR T.V., WILSON L., ENGLEMAN E.P.

Adreno-cortical function in long term treatment with corticoïds
Arch. Int. Med. 99, 888, 1957

55 - LELONG M., JAYLE M.F., CANLORBE P., SCHOLLER R. et BORNICHE P.

Exploration de la cortico-surrénale de l'enfant par la corticotropine retard
Ann. Ped. 4, 199, 1964

56 - LELONG M., JAYLE M.F., CANLORBE P., JOB J.C., SCHOLLER R. BORNICHE P. et PASCALLINI J.R.

L'épreuve à la métopirone (Su 4885) chez l'enfant
Ann. Ped. 4, 205, 1964

57 - LIDDLE G.W., ISLAND D., LANCE E.M., HARRIS A.P.

Altérations of adrenal steroïds patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibition of 11-beta-hydroxylase.

J. Clin. Endocr. 18, 906, 1958

58 - LIDDLE G.W., ESTER H.L., KENDALL J.W., WILLIAMS W.C. and TOWNES A.S.

Clinical application of a new test of pituitary reserve
J. Clin. Endocr. 19, 875, 1959

59 - LIDDLE G.W., ISLAND D., MEADOR C.K.

Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man
Rec. Prog. Horm. Res. 18, 125, 1962

60 - LIPSCOMB H.S., NELSON D.H.

A sensitive biologic assay for ACTH
Endocrinology 71, 13, 23, 1962

61 - LOUYOT P., GAUCHER A., BENOIT P.

Action de la corticothérapie prolongée sur les fonctions corticotrope et surrénale
Ann. Med. Nancy, 3, 1252, 1964

62 - Mc CARTY D.

The patient on long term adreno cortical steroïd therapy
Am. J. Cardiol. 12, 342, 1963

63 - MEAKIN J.W., TANTONGOO M.S., CRABBE J., BAYLES T.B. and NELSON D.H.

Pituitary adrenal function following long term steroïd therapy
Am. J. Med. 3, 459, 1960

64 - MIROUZE J., SATINGHER A., JAFFIOL C.

Sevrages cortisoniques difficiles de traitements hormonaux au très long cours.
Ann. d'endocr. (Paris), 650, 1963

65 - MONSAINGEON A., CAMUS J.L.

Traitement cortisonique de longue durée. Etat d'insuffisance surrénalienne secondaire. Comparaison des essais thérapeutiques avec l'ACTH exogène et l'ACTH endogène
Presse Med. 70, 807, 1962

66 - MOZZICONACCI P., BINOUX M., GIRARD F.

Etude de l'activité corticotrope et du cortisol plasmatiques chez l'enfant au cours du R.A.A. et de maladies infectieuses avant l'institution du traitement.
Ann. Ped. 6 475, 1965

67 - NEY R.L., SHIMIZU N; NICHOLSON W.E., ISLAND D.P. and LIDDLE G.W.
Correlation of plasma ACTH concentration with adrenocortical response in normal human subjects, surgical patients, and patients with Cushing's disease. J. Clin. Investig. 42;1669-1963

68 - PARIS J.
Pituitary adrenal suppression after protracted administration of adrenal cortical hormones. Proc. Mayo-Clinic. 36, 305-1961

69 - PIKICHNY
Adrenal response to ACTH following prolonged treatment with prednisone
Rev. Med. Chili. 92;270, 1964

70 - REED P., CLAYMAN Ch., PALMER W.

Adrenocortical and pituitary responsiveness following long term high dosage corticotropin administration
Ann. Int. Med. 61, 1964, 61,1,1964

71 - REED P., CLAYMAN Ch., PALMER W.

Adrenocortical and pituitary responsiveness following long term high dosage ACTH and steroïd treatment of patients with chronic intestinal disorders
Acta Gastro-Ent. Belg. 27, 674, 1964

72 - ROBINSON B.H.B., MATTINGLY D., COPE C.L.

Adrenal function after prolonged corticosteroïd therapy
Brit. Med. J. 1, 1579, 1962

73 - ROE P.F., MITCHELL D.

Pituitary adrenal recovery following long term corticosteroïd therapy

74 - ROYER P., VERMEIL G.

Problemes particuliers soulevés par la corticothérapie chez l'enfant
Rev. Prat. 29,3221, 1960

75 - SALASSA R.H., and BENNET W.A.

Post-operative adrenal cortical insufficiency (occurence in patient previously treated w. th. cortisone)
J.A.M.A. 152, 1509, 1953

76 - SAMPSON P., WINSTONE N.E. and BROOKE B.N.

Adrenal function in surgical patients after steroïd therapy
Lancet 2, 322, 1962

77 - SANDBERG A.A., EIKNES K., MIGEONEJ. and KOEPF, G.F.

Plasma 17 hydroxy corticostéroïds in hyperfunction, suppression, and deficiency of adrenal cortical function.
J. Lab. clin. Metab. 50, 286, 1957

78 - SAVAGE O., COPEMAN W.S., CHAPMAN L., WELLS M.V., and TREADWELL B.J.L.

Pituitary and adrenal hormones in rheumatoïd arthritis
Lancet, 1, 232, 1962

79 - SMELIK

Failure to inhibit corticotrophin secretion by experimentally induced increase in corticoid levels
Acta Endocr. 44, 30, 1963

80 - SOLEM J.H. and BRINCK-JOHNSEN T.

Indirect estimation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adreno cortical 11-beta-hydroxylase inhibitor (Su 4885)
Acta Med. Scand. 170, 1, 69, 1961

81 - SRIVASTAVA B.R., TEWARI J.P., MISHRA S.S.

A stury of effects on the adrenal cortexy of rats
J. Exp. Med. Scient. 7, 210, 1964

82 - STARK E., FACHET J., and MIHALY C.

Pituitary and adrenal responsiveness in rats after prolonged treatment with ACTH
Canad. J. Biochem. Physio. 41, 1771, 1963

83 - STEBBINS R.B.

Cyto chemical change in the adrenal cortex of the rat following the administration of cortisone
Fed. Proc. 9, 345, 1950

84 - SYDNOR K.L.

Blood ACTH in the stressed adrenalectomized rats after intravenous injection of hydrocortisone
Endocrinology 56, 204, 1955

85 - TUCCI J.R., MELONI C.R., CARREON G.G. and CANARY, J.J.

Pituitary adrenal functional abnormalities in corticogenic adrenal atrophy.
J. Clin. Endocr. 32, 823, 1965

86 - TUCHMAN-DUPLESSIS H.

Modifications antéhypophysaires en rapport avec la secrétion corticotrope
Ann. Endocr. (Paris), 12-5, 742, 1951

87 - TURIAF J., ZIZINE L., et JEAN JEAN CY.

L'atrophie du cortex surrénalien provoquée par l'administration de cortisone
Sem. Hop. (Paris), 31-2, 659, 1955

88 - TURIAF J.

Manifestations et prophylaxie des accidents provoqués par la corticothérapie au long cours.
Rev. Prat. 10, 3144-1960

89 - TREADWELL B.L.J., SAVAGE O., SEVER E.D., COPEMAN W.S.C.

Pituitary adrenal function during corticosteroid therapy
Lancet, 1, 355, 1963

90 - VANCE V.K., REDDY W.J., NELSON D.H., THORN G.W.

Adrenocorticotropic hormone in human plasma
J. Clin. Investig. 41, 20, 1962

91 - WINTER C.A., SILBER R. and STOERK M.C.

Production of reversible hypoadrénocorticism in rats by prolonged administration of cortisone
Endocr. 47, 60, 1950

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90